

Institut für Toxikologie und Embryonalpharmakologie

Komm. Leiter: Prof. Dr. D. Neubert

RAUCHEN WÄHREND DER STILLPERIODE:
NIKOTIN- BZW. COTININKONZENTRATIONEN IN DER
BRUSTMILCH STILLENDER RAUCHERINNEN UND DIE
NIKOTIN- BZW. COTININBELASTUNG DER
GESTILLTEN SÄUGLINGE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Diplomchemiker Werner Luck

Tübingen

1984

Druck:
Kopie Print
Unter den Eichen 57
1000 Berlin 45 - Lichterfelde-W.
Telefon 030/8 31 24 82

Institut für Toxikologie und Embryonalpharmakologie

Komm. Leiter Prof. Dr. D. Neubert

Rauchen während der Stillperiode:
Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der
Brustmilch stillender Raucherinnen und die
Nikotin- bzw. Cotininbelastung der gestillten
Säuglinge

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Diplomchemiker Werner Luck

Tübingen

Referent: Prof. Dr. H. Nau

Korreferent: Prof. Dr. G. Stille

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 7. März 1984

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.	Einleitung	1
2.	Experimenteller Teil	5
2.1	Allgemeine Versuchsbedingungen	5
2.2	Extraktion von Nikotin und Cotinin aus biologischen Flüssigkeiten	6
2.3	Bestimmung der Nikotin- und Cotinin-konzentrationen	11
2.3.1	Theorie	11
2.3.2	GLC-Meßbedingungen zur Nikotin- und Cotininbestimmung	13
2.3.3	Sammeln der Proben	14
2.3.4	Verwendete Chemikalien und Hilfsmittel	15
3.	Ergebnisse	17
3.1	GLC-Messungen	17
3.1.1	Empfindlichkeit	17
3.1.2	Eichkurven, Linearität	17
3.1.3	Reproduzierbarkeit	17
3.1.4	GLC-Kurven	18
3.2	Vergleich der Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum und in der Brustmilch stillender Raucherinnen	20
3.3	Vergleich der Halbwertszeiten von Nikotin bzw. Cotinin in der Brustmilch und im Serum stillender Raucherinnen	37
3.4	Einfluß des Zigarettenkonsums auf die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Brustmilch stillender Raucherinnen	46
3.5	Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Vormilch und in der Nachmilch von stillenden Raucherinnen	80
3.6	Vergleich der Brustmilch- und der Urinausscheidung von Nikotin bzw. Cotinin bei stillenden Raucherinnen	88

3.7	Nikotin- bzw. Cotininbelastung von Säuglingen, deren Mütter während der Stillperiode rauchen	93
3.7.1	Versuchsreihe: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum und im Urin gestillter Säuglinge	94
3.7.2	Versuchsreihe: Nikotin- bzw. Cotininurinausscheidungen gestillter Säuglinge während 12h bzw. 24h-Perioden	98
4.	Diskussion	111
5.	Literatur	148

1. Einleitung

In den letzten Jahren hat die Zahl der Frauen, die ihre Säuglinge stillen, wieder zugenommen. Gleichzeitig ist auch das Interesse an dem Schadstoffgehalt der Brustmilch gewachsen.

Es ist sinnvoll, im Hinblick auf die mögliche Beseitigung der Schadstoffquellen, die Schadstoffe in der Brustmilch, entsprechend einem Vorschlag von ARENA (1970), in die "sozialen" Schadstoffe (social drugs) und die "ökologischen" Schadstoffe (ecological drugs), zu unterteilen. ARENA versteht unter den "sozialen" Schadstoffen die Schadstoffe, die aufgrund der individuellen Lebensweise, wie dem Genuß von Alkohol, Tabak und Drogen, während der Stillzeit in die Brustmilch gelangen. Die "ökologischen" Schadstoffe sind die Schadstoffe, die allgemein in unserer Umwelt anzutreffen sind (ARENA 1970).

Einen der verbreitetsten "sozialen" Schadstoffe in der Stillzeit stellt der Tabakrauch dar: In den USA und Westeuropa rauchen ca. 20 - 25% aller Frauen regelmäßig während ihrer Schwangerschaft und Stillperiode, wobei fast ausschließlich Zigaretten geraucht werden. Mit jedem Zigarettenzug inhalieren diese Frauen mehrere Tausend verschiedene Substanzen. Davon sind bisher nur einige Hundert chemisch identifiziert. Unter diesen befinden sich auch viele Toxine und Kanzerogene (SCHMELTZ et al., 1975).

Der Übertritt zweier dieser Toxine in die Brustmilch und die daraus resultierende Toxinbelastung der Säuglinge wurde in dieser Arbeit untersucht: Nikotin und dessen quantitativ wichtigster Metabolit, Cotinin.

Das Toxin Nikotin wurde ausgesucht, weil

1. dieses nach dem Kohlenmonoxyd die zweithöchste Konzentration im Zigarettenrauch hat (SCHMELTZ et al., 1975)

2. dessen Pharmakodynamik gut bekannt ist (GOODMAN und GILMAN, 1980).

Folgende Punkte wurden im einzelnen untersucht:

1. Der Zusammenhang von Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum und in der Brustmilch von stillenden Raucherinnen (Kapitel 3.2).
2. Die Halbwertzeiten von Nikotin bzw. Cotinin in der Brustmilch, verglichen mit den Halbwertzeiten im Serum (Kapitel 3.3).
3. Der Einfluß des Zigarettenkonsums auf die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Brustmilch (s. Kapitel 3.4).
4. Der Vergleich der Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Vormilch und in der Nachmilch von stillenden Raucherinnen (Kapitel 3.5).
5. Vergleich der Brustmilch- und der Urinausscheidung von Nikotin bzw. Cotinin bei einer stillenden Raucherin (Kapitel 3.6).
6. Die Nikotin- bzw. Cotininbelastung der gestillten Säuglinge (Kapitel 3.7).

Zur besseren Übersicht sind in der Tabelle 1 die wichtigsten Faktoren aufgeführt, die den Übergang einer Substanz in die Brustmilch einer Stillenden und die vom Säugling konsumierte Dosis bestimmen. Die Tabelle 2 zeigt die Daten von Nikotin und Cotinin, die bisher bekannt und im Sinne von Tabelle 1 wichtig sind.

Tabelle 1: Faktoren, die den Übergang einer Substanz in die Brustmilch und die vom Säugling konsumierte Substanzdosis beeinflussen. Nach WILSON et al. (1980).

1) Pharmakokinetik der Substanz im mütterlichen Organismus

- a) Dosis pro Einnahme, Häufigkeit der Einnahme und Eintrittspforte
- b) Clearance
- c) Plasmaproteinbindung
- d) Metaboliten

2) Brust

- a) Durchblutung
- b) produzierte Milchmengen
- c) Transportmechanismen von Blut $\Rightarrow$ Milch (Diffusion, akt. Transport)
- d) möglicher Metabolismus durch Drüsenepithel

3) Milch

- a) Zusammensetzung (Fett, Protein, Wasser)
- b) pH-Wert

4) Kind

- a) Trinkverhalten (z.B. getrunkene Milchmenge/min.)
- b) Trinkmenge pro Stillmahlzeit
- c) Frequenz der Stillmahlzeiten (regelmäßig, unregelmäßig)
- d) Dauer einer Stillmahlzeit im Vergleich zur Halbwertszeit der Substanz

5) Substanz

- a) pka-Wert (Ionisationsgrad bei pH-Wert des Serums und der Milch)
- b) Fett-, Wasserlöslichkeit
- c) Plasmaproteinbindung
- d) Molekulargewicht

Tabelle 2: Wichtige Daten von Nikotin und Cotinin in bezug auf
Tabelle 1.

zu 1) Pharmakokinetik der Substanz im mütterlichen Organismus

a) Nikotindosis pro Zigarette: 0,5 - 2 mg

Eintrittspforte: Mundhöhle und Lunge. Aus dem inhalierten Rauch werden 60-90% des Nikotins in der Lunge resorbiert (ARMITAGE et al. 1975). Nikotin tritt innerhalb von Sekunden in die Blutbahn über. Pro Zigarette werden im Plasma initiale Nikotinspiegel von 5 - 40 ng/ml erreicht.

Biphasischer Abfall der Nikotinkonzentrationen im Plasma:

1) Schnelle Verteilungsphase $t_{1/2,\alpha}$ ca. 10 min.

2) Langsamere Eliminationsphase $t_{1/2,\beta} = 60-120$ min.
(BENOWITZ et al. 1982)

b) Clearance: $Cl_{\text{total}} = 1292 \pm 293$ ml/min für Nikotin. Anteil der renalen Clearance $Cl_{\text{ren}} = 203 \pm 58$ ml/min. (BENOWITZ et al. 1982)

c) Metaboliten: Cotinin, Anabasin, Myosmin, Nikotin-1-N'-oxid, Nornikotin. Quantitativ wichtigster Metabolit: Cotinin (GORROD and JENNER, 1975)

Cotinin: Halbwertszeit im Plasma: $t_{1/2} \approx 20-30$ h.

zu 5) Substanz

a) Nikotin: $pka_1 = 7.8$ $pka_2 = 3.1$ (BEILSTEIN H 23,11)
Cotinin: $pka_1 = 4.5$ $pka_2 = 3.1$ (YAMAMOTO 1966)

b) Nikotin: gute Fettlöslichkeit. Öl/H₂O-Verteilungskoeffizient = 0.39 (OLDENDORF, 1974)

Cotinin: schlechte Fettlöslichkeit (BECKETT et al. 1972)

c) Plasmaproteinbindung von Nikotin: 4,9% (BENOWITZ et al. 1982)

2. Experimenteller Teil

2.1 Allgemeine Versuchsbedingungen

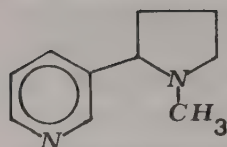
Ein experimentelles Ziel dieser Arbeit war es, in den zu untersuchenden Proben, Nikotinkonzentration im Bereich von 0,5 - 1 ng/ml nachweisen zu können. In diesem Empfindlichkeitsbereich muß jedoch die ubiquitäre Verteilung von Nikotin berücksichtigt werden, um nicht durch Kontamination falsch erhöhte Nikotinkonzentrationen zu messen. Frühere Untersuchungen zeigten, daß bei der Bestimmung von Nikotinkonzentrationen die Raumluft des Untersuchungslabors die wichtigste Kontaminationsquelle darstellten. Durch die Adsorption des in der Raumluft vorhandenen Nikotins kommt es dabei zur Kontamination der Glaswaren und der Lösungsmittel, so daß bei der Extraktion von destilliertem Wasser Nikotinkonzentrationen im Bereich von 1 - 5 ng/ml gemessen werden (GRUENKE et al., 1979).

Um diese Kontamination auszuschalten, wurden, entsprechend den Ergebnissen von FEIERABEND und RUSSEL (1980), bei allen Extraktionen und Messungen folgende allgemeine Versuchsbedingungen eingehalten:

- a) Im Labor herrschte striktes Rauchverbot.
- b) Sämtliche verwendeten Glaswaren und Plastikverschlüsse wurden nach der üblichen Reinigung fünf Minuten unter fließendem Leitungswasser nachgereinigt, und die Glaswaren anschließend für vier Stunden bei 400°C ausgeheizt.
- c) Alle verwendeten Lösungsmittel waren "analytical grade" und wurden auf Nikotinspuren untersucht.

2.2 Extraktion von Nikotin und Cotinin aus biologischen Flüssigkeiten

Die wichtigsten chemischen und physikalischen Eigenschaften sowie die Strukturformeln von Nikotin bzw. Cotinin sind in der Abbildung 1 dargestellt.



Nikotin

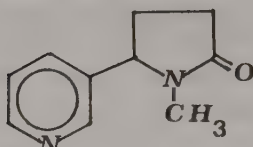
Mg: 162.2

Sdp (730 Torr) : 246°C

pK_{a1} : 7.8 bei 20°C

pK_{a2} : 3.1

gute Lipidlöslichkeit



Cotinin

Mg: 172.2

Sdp (730 Torr) : 330°C

pK_{a1} : 4.5 bei 20°C

pK_{a2} : 3.1

schlechte Lipidlöslichkeit

Abbildung 1: Strukturformeln von Nikotin bzw. Cotinin sowie wichtige chemische und physikalische Eigenschaften. Nach BEILSTEIN H 23, 11; MERCKINDEX, 19, ; YAMAMOTO, 1966 und BECKETT et al. 1972.

Aufgrund ihrer unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften werden Nikotin bzw. Cotinin aus biologischen Flüssigkeiten mit verschiedenen Extraktionsverfahren isoliert. Dabei sind folgende Unterschiede in den Eigenschaften von Nikotin bzw. Cotinin wichtig.

1) Nikotin ist basischer als Cotinin:

$$\text{p}K_{a_1}(\text{Nikotin}) = 7.8, \text{p}K_{a_1}(\text{Cotinin}) = 4.5$$

2) Durch die zusätzliche Carbonylgruppe am Pyrrolidinring ist Cotinin polarer. Dies hat zur Folge, daß Nikotin flüchtiger und lipophiler als Cotinin ist.

Die Abbildungen 2 und 3 zeigen schematisch die Extraktionsverfahren von Nikotin bzw. Cotinin.

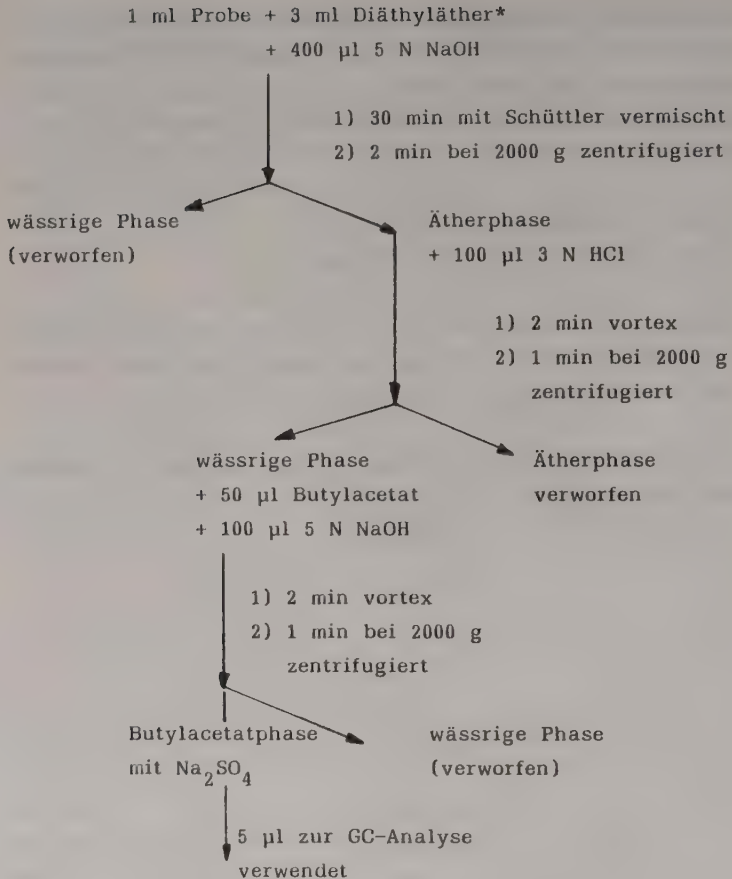


Abbildung 2: Schema der Nikotinextraktion. Nach HENGEN et al. 1978.

Diäthyläther* = Diäthyläther + Modalin (100 ng/ml)
Extrahierte Proben waren Urin, Serum und Brustmilch.

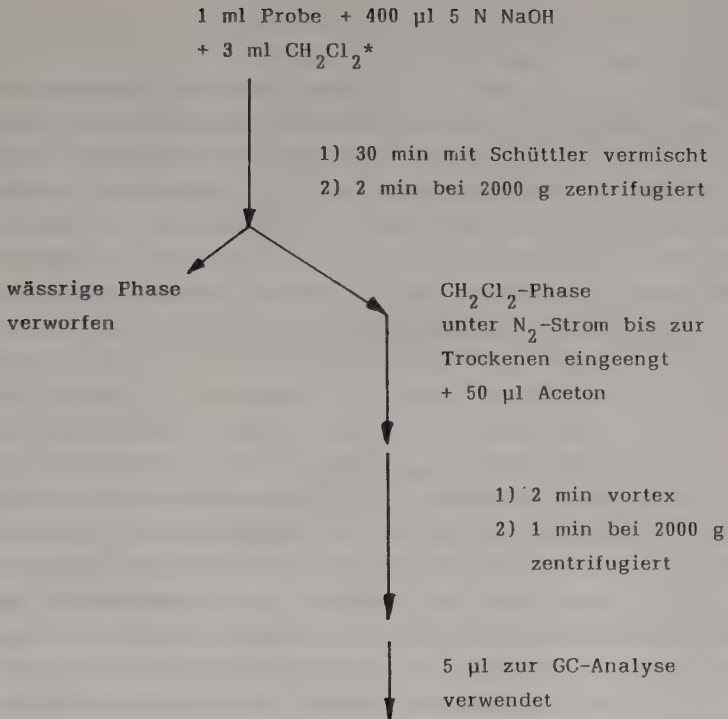
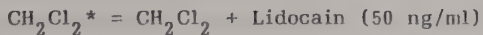


Abbildung 3: Schema der Cotininextraktion. Nach FEYERABEND et al. 1979.



Extraktion von Nikotin (siehe Abb. 2).

Infolge des pK_{a1} -Wertes von 7,8 liegt Nikotin im Plasma ($pH = 7,4$), im Urin ($pH = 4,8 - 7,5$) und in der Brustmilch ($pH \approx 7,0$) überwiegend als positiv geladenes Nikotinion vor. Durch die Zugabe von 200 μl 5N NaOH zu 1 ml Probenvolumen wurden die Proben im ersten Schritt der Extraktion alkalisiert, so daß jetzt Nikotin als freie Base mit 3 ml Diäthyläther extrahierbar war. Dieser Diäthyläther enthielt Modalin (100 ng/ml), da für die spätere gaschromatographische Analyse der Extrakte ein interner Standard benötigt wurde (siehe unten). Im zweiten Schritt der Extraktion wurde die abgetrennte Ätherphase mit 100 μl 3N HCl ausgeschüttelt, wobei Nikotin und Modalin als positiv geladene Ionen in die wässrige Phase übergingen. Die Ätherphase wurde verworfen, und die HCl-Phase durch vorsichtiges Bespülen mit einem N_2 -Strom bei Zimmertemperatur ätherfrei gemacht. Durch die Zugabe von 100 μl 5N NaOH wurde dann die HCl-Phase wieder alkalisiert, so daß Nikotin und Modalin als freie Basen vorlagen und mit 50 μl Butylacetat extrahiert werden konnten. Nach Abtrennen und Verwerfen der wässrigen Phase wurde die Butylacetatphase mit Na_2SO_4 getrocknet. Je 5 μl dieser getrockneten Butylacetatlösung wurden anschließend gaschromatographisch untersucht.

Extraktion von Cotinin (siehe Abb. 3)

Zur Extraktion von Cotinin wurden 1 ml der zu untersuchenden Probe mit 200 μl 5N NaOH und 3 ml Methylenchlorid versetzt. Dabei wurde Cotinin als freie Base mit dem Methylenchlorid extrahierbar. In dem zugegebenen Methylenchlorid war Lidocain gelöst (50 ng/ml), da auch für die gaschromatographische Analyse der Cotininextraktion ein interner Standard benötigt wurde. Durch vorsichtiges Vermischen der beiden Phasen (30 Minuten mit einem Denleyrollgerät vermischt) konnte eine Emulsionsbildung verhindert werden.

Nach Trennung der beiden Phasen wurde die wässrige Phase verworfen und die Methylenchloridphase unter einem N_2 -Strom bei Zimmertemperatur vorsichtig bis zur Trockenen eingedampft. Durch Zugabe von 50 μ l Aceton wurden die getrockneten Reste wieder aufgelöst, und je 5 μ l der Acetonlösung zur gaschromatographischen Analyse verwandt.

2.3 Bestimmung der Nikotin- und Cotininkonzentrationen

2.3.1 Theorie

In den letzten Jahren wurden mehrere analytische Verfahren zur Nikotin- und Cotininmessung angewandt: Die Gas-Flüssigchromatographie (BECKETT et al. 1966; FALKMANN et al., 1975; FEYERABEND et al., 1980; PEYTON, JACOB III et al., 1981), die Massenspektroskopie (DOW et al., 1978), der Radioimmunoassay (LANGONE et al., 1973) und die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (WATSON, 1977). Dadurch konnten die früheren, ungenaueren Konzentrationsmessungen anhand von physiologischen Reaktionen von Versuchstieren ersetzt werden.

In dieser Arbeit wurden die aus Milch, Serum und Urin gewonnenen Extrakte mit Hilfe der Gas-Flüssigkeitschromatographie (Abkürzung: GLC, von gas liquid chromatography) analysiert. Als Analysengerät wurde ein Gaschromatograph, Typ F22, der Firma Perkin Elmer benutzt.

Das Prinzip der GLC und der Aufbau eines Gaschromatographen sollen kurz anhand der Abbildung 4 erklärt werden.

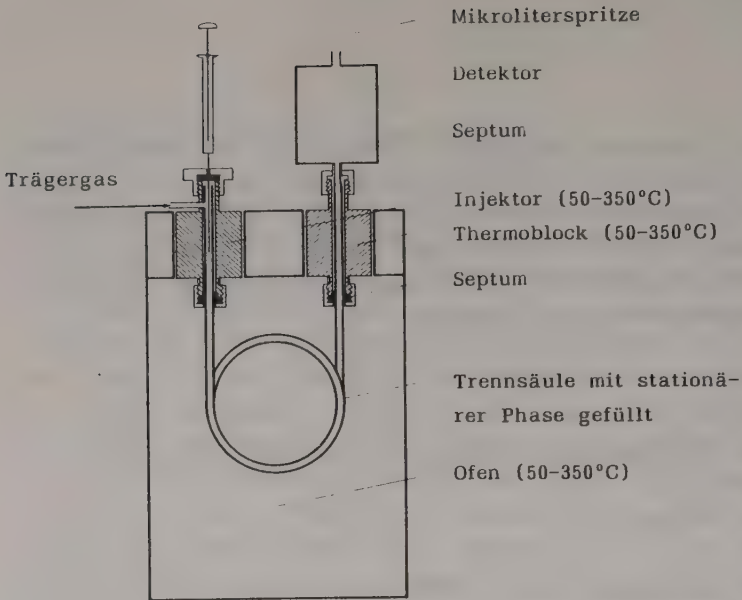


Abbildung 4: Schematischer Aufbau eines Gaschromatographen

Bei der GLC handelt es sich um eine Verteilungschromatographie mit einer mobilen, gasförmigen und einer stationären, flüssigen Phase. Die mobile Phase erhält man, indem 1 - 10 μ l des zu trennenden Substanzgemisches mit einer Mikrospritze in einen vorgeheizten Injektor (100 - 300°C) gegeben werden. Das Substanzgemisch verdampft dabei und wird mit einem inerten Trägergas (z.B. N_2) vermischt. Dieses Gasgemisch wird in die eigentliche Trennsäule geleitet, die mit einem inerten und porösen Trägermaterial (z.B. Kieselgur) gefüllt ist. Das Trägermaterial ist mit Substanzen beschichtet, die ab einer bestimmten Ofentemperatur flüssig werden. Diese Flüssigkeitsschicht hat eine große Oberfläche und stellt die stationäre Phase dar, in der die Substanzen aus der Gasphase gelöst werden. Dabei ergeben sich für die einzelnen Substanzen - entsprechend ihrer unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften - verschiedene Verteilungsgleichgewichte zwischen Gasphase und flüssiger Phase: je geringer die Löslichkeit einer Substanz

in der Trennflüssigkeit ist, desto schneller passiert diese die Säule mit dem Trägergasstrom. Am Säulenende werden die aufgetrennten Komponenten mit einem Detektor registriert und als eine Funktion der Zeit mit einem Schreiber registriert. Die erhaltenen Chromatogramme dienen dabei:

1. Der Identifizierung der einzelnen Komponenten mit Hilfe der Retentionszeit (t_R). Bei t_R handelt es sich um die Zeit, die zwischen dem Durchlaufen des verwendeten Lösungsmittels und der Substanz in der Säule verstreicht.
2. Der Konzentrationsmessung der Komponenten. Mit einer zuvor ermittelten Eichkurve für das Peakhöhenverhältnis von Substanz/internem Standard und der Substratkonzentration kann man aus dem Peakhöhenverhältnis von Substanz/internem Standard des Chromatogramms die entsprechende Substratkonzentration ermitteln.

2.3.2 GLC-Meßbedingungen zur Nikotin- und Cotininbestimmung

Zur Registrierung der stickstoffhaltigen Substanzen Nikotin und Cotinin wurde ein selektiver Phosphor-Stickstoffdetektor benützt, der auf Stickstoffbetrieb geschaltet war, so daß nur stickstoffhaltige Komponenten des Gasgemisches registriert wurden. Durch diese Selektivität erhält man einen hochempfindlichen Detektor (Nachweisgrenze bei $1,3 \times 10^{-13}$ g Stickstoff/s) und ein Chromatogramm mit wenigen Störpeaks.

Zur Nikotinbestimmung wurden nach FEYERABEND et al. (1979) folgende Meßbedingungen gewählt:

Isotherme Trennung mit Injektortemperatur = 240°C , N_2 -Trägergasstrom: 30 ml/min, Ofentemperatur: 230°C . Detektortemperatur: 300°C . Als Säulenmaterial wurde 10% Apiezon und 2% KOH auf

Chromosorb WAW mesh 80/100 (Firma Suppelco) benützt. Die Maße der Glassäule betrugen: Durchmesser: 6 mm, Länge: 2 m. Interner Standard: Modalin.

Zur Cotininbestimmung wurde ein eigenes Meßverfahren entwickelt:

Injektortemperatur: 320°C, Ofentemperatur: 280°C. Detektortemperatur: 300°C.

Auftrennung mit Temperaturprogramm: 8°C/min. N₂-Trärgasstrom: 30 ml/min. Als Säulenmaterial wurde Poly-S 179 (Firma Applied Science) gewählt. Maße der Säule: Siehe oben. Interner Standard: Lidocain.

2.3.3 Sammeln der Proben

Brustmilchproben

Unmittelbar vor dem Stillen wurden die Brustmilchproben (2 - 5 ml) von den Frauen durch Druck auf die Brust oder Abpumpen in einem Plastikröhrchen gesammelt, und anschließend bei -20°C bis zum Zeitpunkt der Analyse eingefroren. In einer Versuchsreihe (siehe unten) wurden zusätzlich noch Milchproben nach dem Stillen gesammelt. Zur Ermittlung der Trinkmenge wurden die Säuglinge vor bzw. nach dem Stillen gewogen.

Serumproben

Wurden Brustmilch- und Serumproben gesammelt, so verstrichen zwischen dem Sammeln der Milchproben und der Blutentnahme (5 ml aus der Armvene) nicht mehr als 5 Minuten. Nach Ablauf der Gerinnung wurden die Blutproben 5 Minuten bei 3000 U/min. zentrifugiert. Anschließend wurde das Serum zusammen mit den Milchproben bei -20°C bis zum Zeitpunkt der Analyse eingefroren.

Urinproben von Säuglingen

Während einer (12-24)h-Periode wurde der von den Säuglingen ausgeschiedene Urin mit Hilfe von Urinauffangbeuteln in mehreren Einzelperioden (ca. 4h Dauer) quantitativ gewonnen. Zur Messung der pH-Werte wurden unmittelbar nach einer Sammelperiode von dem ausgeschiedenen Urin mit einer Spritze (2-5 ml) eine Probe entnommen und verschlossen bei 4°C aufbewahrt. Die pH-Werte der einzelnen Proben wurden am Ende einer (12-24)h-Periode mit einem pH-Meter (Digital pH-Meter 651, Fa. Knick) bestimmt. Zur Bestimmung der Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen wurde der restliche Urin der Einzelperioden bis zum Zeitpunkt der Analysen bei -20°C eingefroren.

Serumproben von Säuglingen

Von 8 Säuglingen, die von Raucherinnen gestillt wurden, wurden die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum gemessen (siehe Kapitel 3.7). Die Blutentnahme (ca. 800 ul) erfolgte mit Einverständnis der Mütter aus der Kopfvene. Nach Ablauf der Gerinnung wurden die Blutproben 5 Minuten bei 3000 U/min. zentrifugiert und das Serum bei -20°C eingefroren.

2.3.4 Verwendete Chemikalien und Hilfsmittel

HCl (25%), Suprapur, Fa. Merck, Darmstadt

NaOH, Suprapur, Fa. Merck, Darmstadt

Nikotin, 99% GC-rein, Fa. Roth, Karlsruhe

Cotinin, 99% GC-rein, Fa. Roth, Karlsruhe

Lidocain (0,5%), Fa. Astra, Wedel

Modalin, freundliche Gabe von Hengen, Heidelberg

Diäthyläther, "analytical grade", Fa. Nanograde

Methylenchlorid, "analytical grade", Fa. Nanograde

Aceton, "analytical grade", Fa. Nanograde

Butylacetat, pro analysi, Fa. Merck, Darmstadt

Urinauffangbeutel, Fa. Braun, Melsungen

3. Ergebnisse

3.1 GLC-Messungen

3.1.1 Empfindlichkeit der Messungen

Die Nachweisgrenze der GLC-Methode betrug für die Nikotinextraktion 0.2 ng/ml und für die Cotininextraktion 5 ng/ml.

3.1.2 Eichkurven, Linearität

Parallel zu jeder Nikotin- bzw. Cotininextraktionsserie wurden Eichkurven ermittelt. Hierzu wurden wässrige Lösungen (Volumen 1 ml) mit Nikotinkonzentrationen im Bereich von 0.2-500 ng/ml bzw. Cotininkonzentrationen im Bereich von 5-500 ng/ml hergestellt, die entsprechend den in den Abbildungen 2 bzw. 3 beschriebenen Verfahren extrahiert wurden. Die wässrigen Lösungen wurden mit frischem Leitungswasser hergestellt, da nach den Ergebnissen von FEYERABEND et al. 1980, die Nikotinverunreinigungen in frischem Leitungswasser sehr gering sind.

Die Eichkurven der Nikotin- bzw. Cotininextraktionen waren über einen Bereich von 0.2-500 ng/ml bzw. 5-500 ng/ml linear.

In einem Vorversuch war festgestellt worden, daß bei den Nikotin- bzw. Cotininextraktionen aus wäßrigen Probelösungen, Serum- oder Brustmilchproben in der Extraktionsausbeute kein Unterschied bestand.

3.1.3 Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit der Extraktionen wurde ermittelt, indem von Eichlösungen verschiedener Konzentrationen jeweils zehn Bestimmungen vorgenommen wurden:

a) Nikotin

Konz. (ng/ml)	1	5	10	20
$\bar{x} \pm S$	1.00 $\pm$ 0.04	4.90 $\pm$ 0.10	9.80 $\pm$ 0.25	19.60 $\pm$ 0.60
V_K (Variations- koeffizient)	4 %	2 %	2,5 %	3 %

Konz. (ng/ml)	50	100	200	500
$\bar{x} \pm S$	36.0 $\pm$ 1.6	96 $\pm$ 3	194 $\pm$ 6	488 $\pm$ 15
V_K	3.4 %	3.1%	3.0 %	3.1 %

b) Cotinin

Konz. (ng/ml)	5	10	20	50
$\bar{x} \pm S$	5.0 $\pm$ 0.1	9.8 $\pm$ 0.3	19.5 $\pm$ 0.8	48 $\pm$ 2
V_K (Variations- koeffizient)	2 %	3 %	4,1 %	4,1 %

Konz. (ng/ml)	100	200	500
$\bar{x} \pm S$	98 $\pm$ 4	195 $\pm$ 8	492 $\pm$ 18
V_K	4,1 %	4,1 %	3,6 %

3.1.4 GLC-Kurven

Die Abbildungen 5 und 6 zeigen die Gaschromatogramme einer Nikotin- bzw. Cotininextraktion aus der Brustmilch einer Raucherin.

Die Retentionszeiten (t_R) betrugen bei der Nikotinextraktion:

t_R (Nikotin) = 0,9 min. t_R (Modalin) = 1,3 min

Bei der Cotininextraktion ergaben sich Retentionszeiten (t_R) von:

t_R (Lidocain) = 0,9 min t_R (Cotinin) = 1,2 min

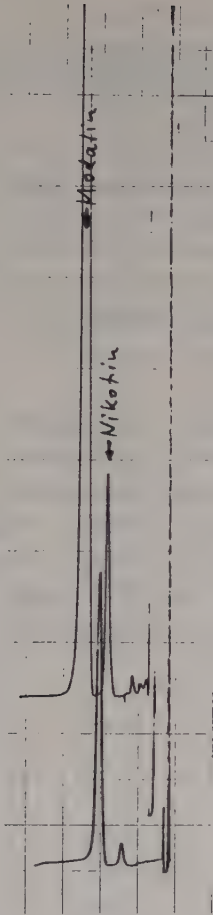


Abbildung 5:

Chromatogramm einer Nikotin-
extraktion. Papiervorschub
des Schreibers: 1 cm/min.
Empfindlichkeitsbereich untere
Kurve: 100 mV; obere Kurve:
10 mV.

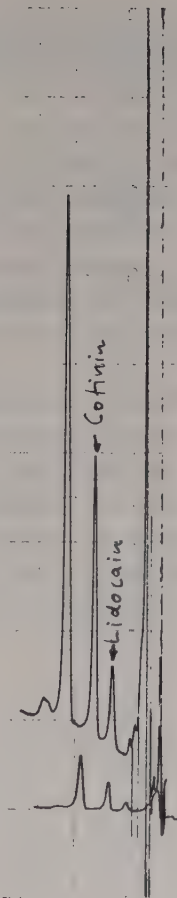


Abbildung 6:

Chromatogramm einer Cotinin-
extraktion. Papiervorschub
des Schreibers: 1 cm/min.
Empfindlichkeitsbereich untere
Kurve: 50 mV; obere Kurve:
10 mV.

3.2 Vergleich der Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum und in der Brustmilch stillender Raucherinnen

Um den Übergang von Nikotin bzw. Cotinin vom Serum in die Brustmilch zu messen, wurden von 23 Raucherinnen 44 Milch- und 44 Serumproben gesammelt: Von 18 Raucherinnen wurden je 1 Milch- und Serumprobe und von 5 Raucherinnen je 5 Milch- und Serumproben gesammelt (Kinetikversuch Kapitel 3.3). Die Raucherinnen gaben die Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten und den Zeitpunkt der zuletzt gerauchten Zigarette an.

In der Tabelle 3 sind sowohl die im Serum und in der Brustmilch der 23 Raucherinnen gemessenen Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen, als auch die errechneten Milch/Serum-Konzentrationskoeffizienten von Nikotin bzw. Cotinin angegeben. Die im Serum und in der Brustmilch gemessenen Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen sind in den Abbildungen 7 bzw. 8 in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der zuletzt gerauchten Zigarette abgebildet.

Tabelle 3: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum und
in der Brustmilch von stillenden Raucherinnen

Initialen		Nikotin ng/ml	Koeffizient Milch/Serum	Cotinin ng/ml	Koeffizient Milch/Serum	Zig/d
D.L.	Milch	42.0	5.25	105	0.75	20
	Serum	8.0		140		
M.P.	Milch	13.0	1.52	75	0.66	12
	Serum	8.5		113		
I.B.	Milch	11.5	2.87	22	0.73	20
	Serum	4.0		30		
J.G.	Milch	36.0	4.23	64	1.06	10
	Serum	8.5		60		
A.B.	Milch	34.0	2.12	63	1.02	20
	Serum	16.0		62		
A.T.	Milch	48.0	2.52	140	0.62	30
	Serum	19.0		250		
A.S.	Milch	11.0	1.77	15	0.83	10
	Serum	6.2		18		
R.F.	Milch	2.0	2.00	14	0.87	5
	Serum	1.0		16		
A.J.	Milch	46.5	4.04	85	0.77	10
	Serum	11.5		110		
F.S.	Milch	21.5	2.38	90	0.81	20
	Serum	9.0		110		
J.S.	Milch	42.5	5.18	58	0.62	15
	Serum	8.2		93		
I.S.	Milch	16.5	1.94	60	0.71	10
	Serum	8.5		84		
M.L.	Milch	20.0	1.66	50	0.89	15
	Serum	12.0		56		
G.B.	Milch	29.5	3.68	90	1.66	15
	Serum	8.0		64		

Fortsetzung Tabelle 3: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum und in der Brustmilch von stillenden Raucherinnen

Initialen		Nikotin ng/ml	Koeffizient Milch/Serum	Cotin ng/ml	Koeffizient Milch/Serum	Zig/d
M.G.	Milch	20.0	2.10	32	0.88	5
	Serum	9.5		36		
M.K.	Milch	44.0	1.57	220	0.64	40
	Serum	28.0		340		
F.S.	Milch	58.0	2.90	220	0.78	35
	Serum	20.0		280		
K.B.	Milch	12.0	4.00	96	0.92	12
	Serum	3.0		104		
C.S.	Milch	27.5	2.25	85	1.17	10
	Serum	11.5		65		
	Milch	11.0	1.71	80	1.17	
	Serum	6.4		66		
	Milch	7.3	1.73	72	0.97	
	Serum	4.2		76		
	Milch	5.2	1.73	68	0.89	
	Serum	3.0		76		
	Milch	3.7	1.54	70	0.85	
	Serum	2.4		80		
M.B.	Milch	50.0	1.94	58	0.96	20
	Serum	17.0		60		
	Milch	33.0	3.00	46	0.82	
	Serum	11.0		56		
	Milch	19.0	3.16	46	0.92	
	Serum	6.0		50		
	Milch	10.5	3.00	46	0.92	
	Serum	3.5		50		
	Milch	7.0	2.80	44	0.88	
	Serum	2.5		50		

Fortsetzung Tabelle 3: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum und in der Brustmilch von stillenden Raucherinnen

Initialen		Nikotin ng/ml	Koeffizient Milch/Serum	Cotin ng/ml	Koeffizient Milch/Serum	Zig/d
E.L.	Milch	62.0	2.81	200	0.61	20
	Serum	22.0		320		
	Milch	38.0	3.45	175	0.58	
	Serum	11.0		300		
	Milch	28.0	4.66	180	0.62	
	Serum	6.0		290		
	Milch	16.0	5.33	210	0.72	
	Serum	3.0		290		
	Milch	18.0	6.92	210	0.61	
	Serum	2.6		260		
E.D.	Milch	46.5	3.20	125	0.76	20
	Serum	14.5		160		
	Milch	25.0	3.20	120	0.80	
	Serum	7.8		150		
	Milch	18.5	5.28	120	0.76	
	Serum	3.5		145		
	Milch	10.6	4.41	115	0.78	
	Serum	2.4		140		
	Milch	6.0	4.00	105	0.76	
	Serum	1.5		135		
M.J.	Milch	28.0	1.75	78	0.78	11
	Serum	16.0		100		
	Milch	18.0	2.30	76	0.75	
	Serum	7.8		98		
	Milch	10.0	2.85	75	0.78	
	Serum	3.5		90		
	Milch	6.8	2.83	70	0.87	
	Serum	2.4		80		

Fortsetzung Tabelle 3: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum und in der Brustmilch von stillenden Raucherinnen

Initialen		Nikotin ng/ml	Koeffizient Milch/Serum	Cotinin ng/ml	Koeffizient Milch/Serum
M.J.	Milch	4.0	2.35	70.	0.87
	Serum	1.7		80	
	Milch	24.0	2.40	70	0.87
	Serum	10.0		80	

Nikotinkonzentration in der Milch und im Serum

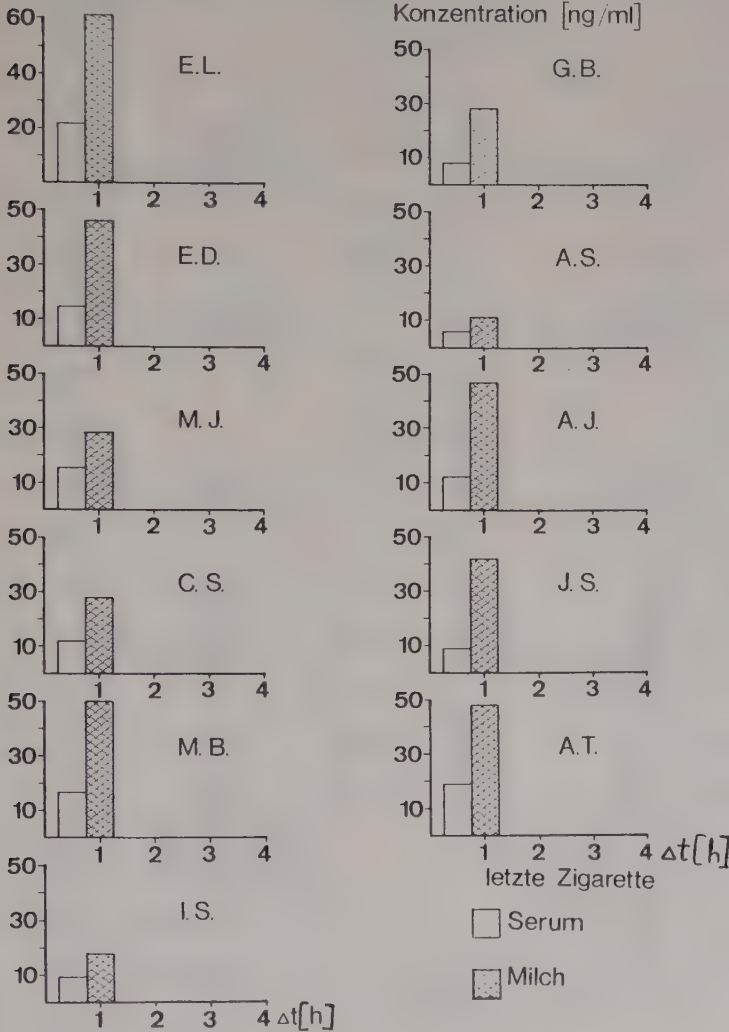
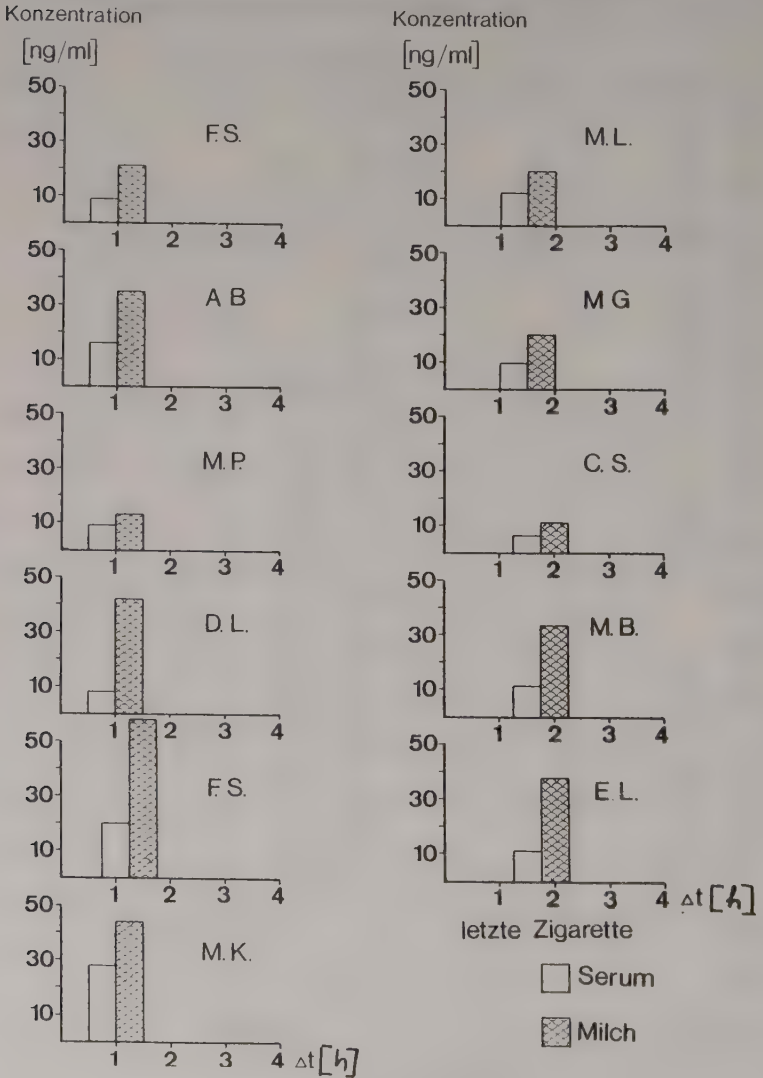


Abbildung 7: Nikotinkonzentrationen im Serum und in der Brustmilch stillender Raucherinnen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der zuletzt gerauchten Zigarette

Nikotinkonzentration in der Milch und im Serum



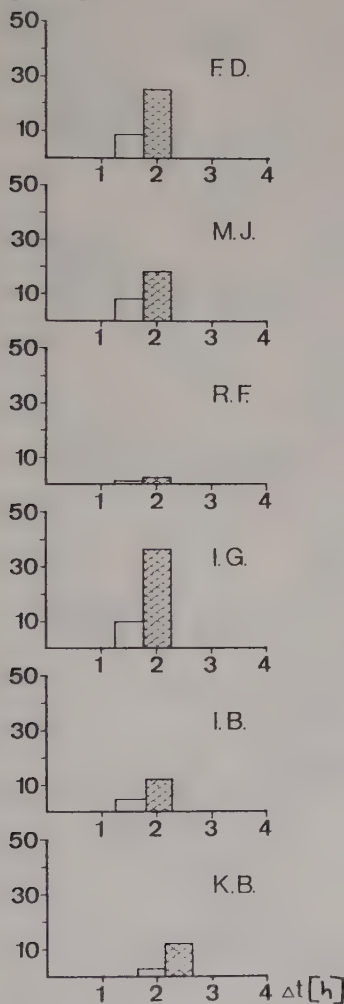
Fortsetzung

Abbildung 7: Nikotinkonzentrationen im Serum und in der Brustmilch stillender Raucherinnen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der zuletzt gerauchten Zigarette

Nikotinkonzentration in der Milch und im Serum

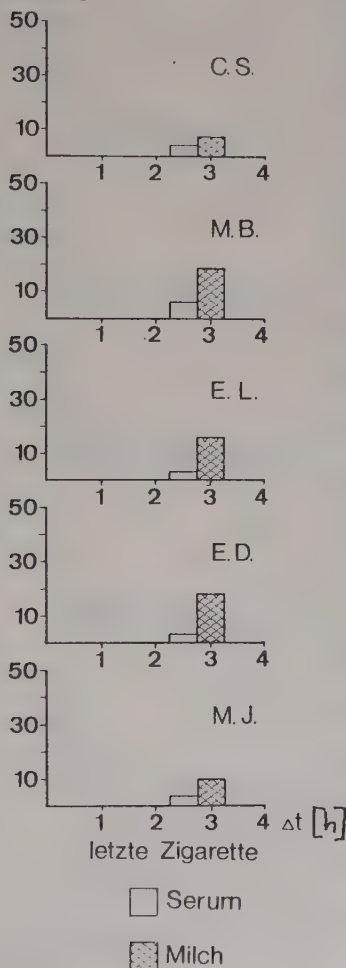
Konzentration

[ng/ml]



Konzentration

[ng/ml]



letzte Zigarette Δt [h]

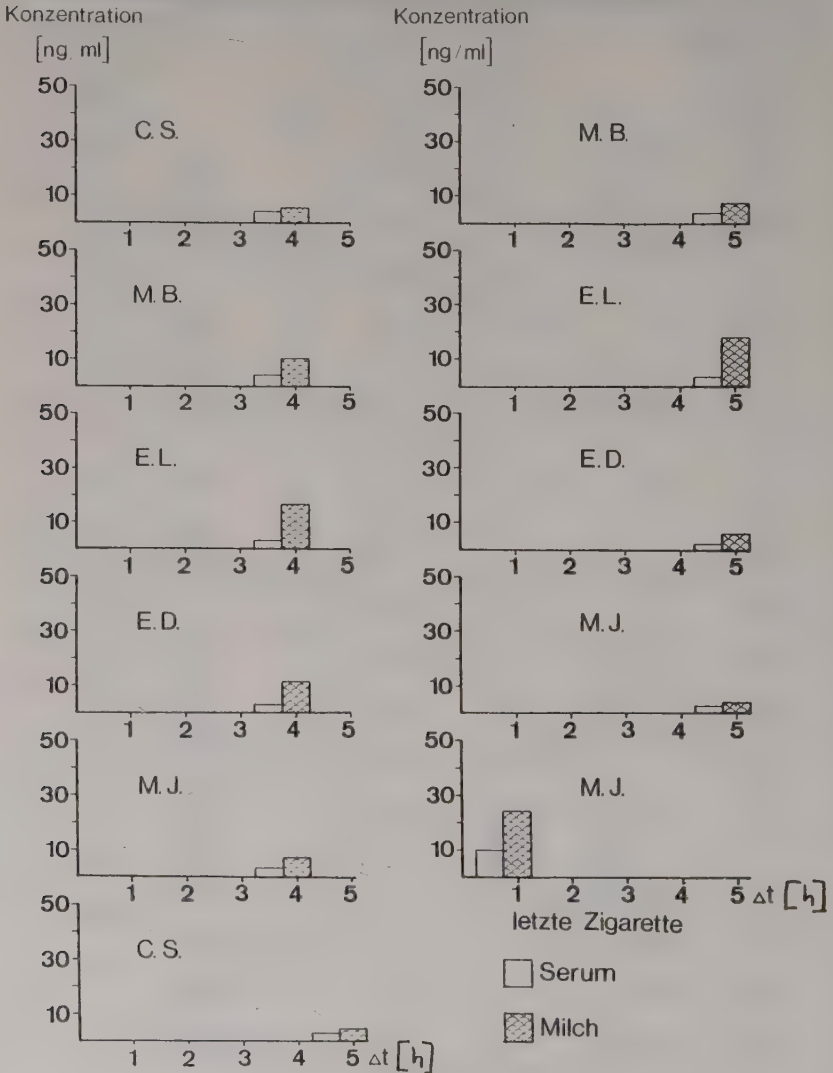
□ Serum

▨ Milch

Fortsetzung

Abbildung 7: Nikotinkonzentrationen im Serum und in der Brustmilch stillender Raucherinnen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der zuletzt gerauchten Zigarette

Nikotinkonzentration in der Milch und im Serum



Fortsetzung

Abbildung 7: Nikotinkonzentrationen im Serum und in der Brustmilch stillender Raucherinnen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der zuletzt gerauchten Zigarette

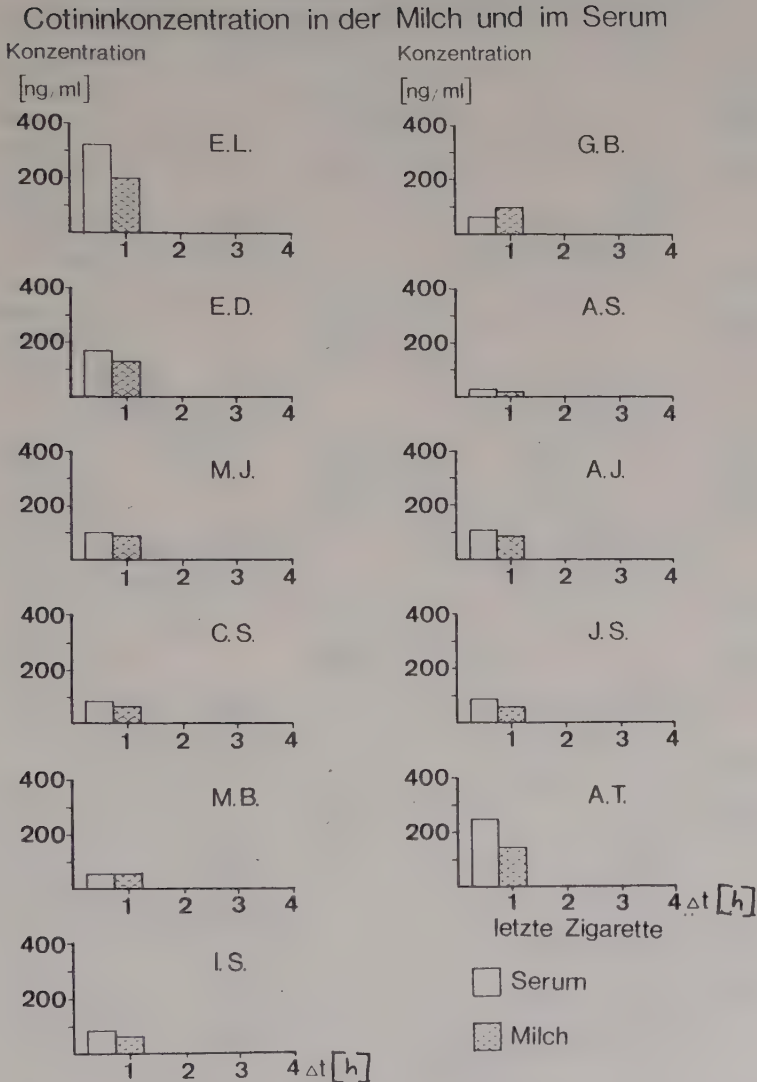
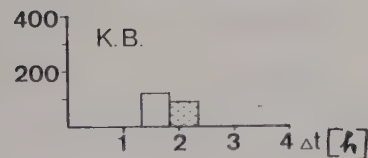
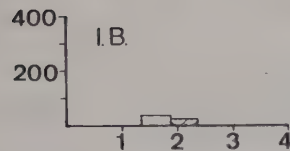
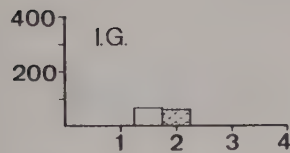
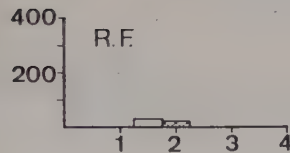
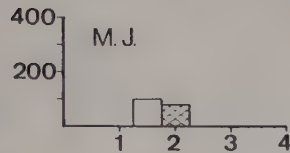
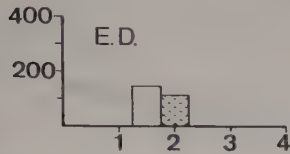


Abbildung 8: Cotininkonzentrationen im Serum und in der Brustmilch stillender Raucherinnen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der zuletzt gerauchten Zigarette

Cotininkonzentration in der Milch und im Serum

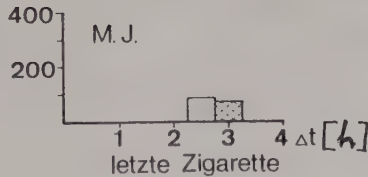
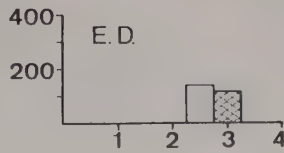
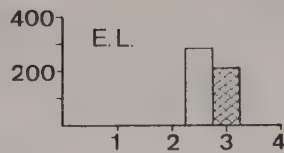
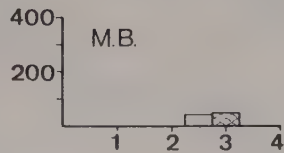
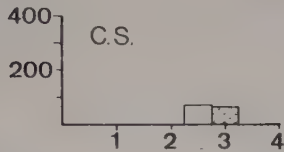
Konzentration

[ng/ml]



Konzentration

[ng/ml]



□ Serum

▨ Milch

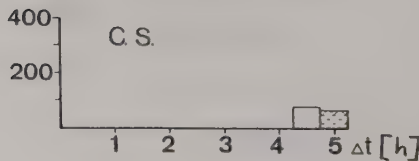
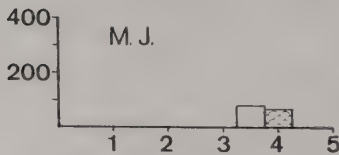
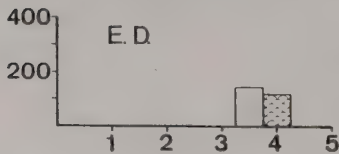
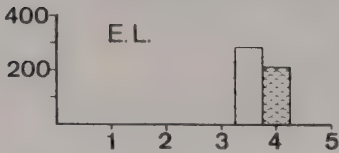
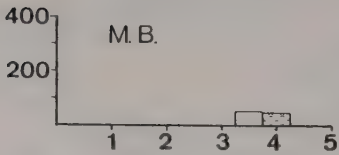
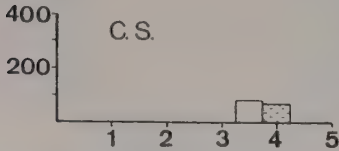
Fortsetzung

Abbildung 8: Cotininkonzentrationen im Serum und in der Brustmilch stillender Raucherinnen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der zuletzt gerauchten Zigarette

Cotininkonzentration in der Milch und im Serum

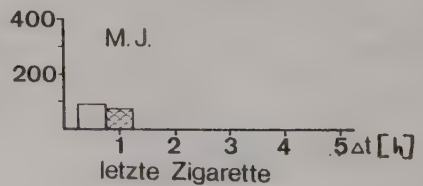
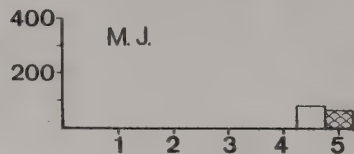
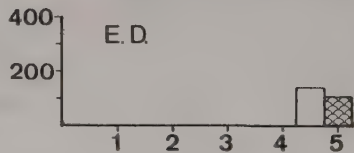
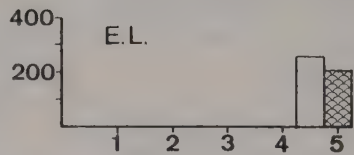
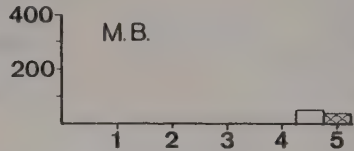
Konzentration

[ng/ml]



Konzentration

[ng/ml]



□ Serum

▨ Milch

Fortsetzung

Abbildung 8: Cotininkonzentrationen im Serum und in der Brustmilch stillender Raucherinnen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der zuletzt gerauchten Zigarette

Die Brustmilchkonzentrationen von Nikotin bzw. Cotinin in Abhängigkeit von den Serumkonzentrationen zeigen die Abbildungen 9 bzw. 10.

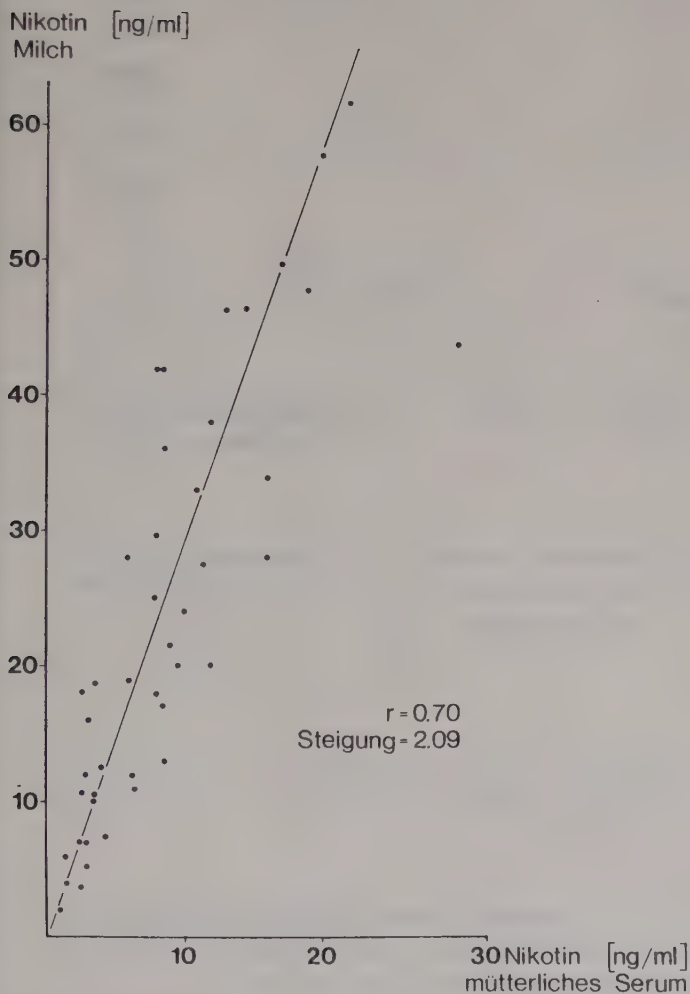


Abbildung 9: Vergleich zwischen den Nikotinkonzentrationen im Serum und in der Brustmilch stillender Raucherinnen

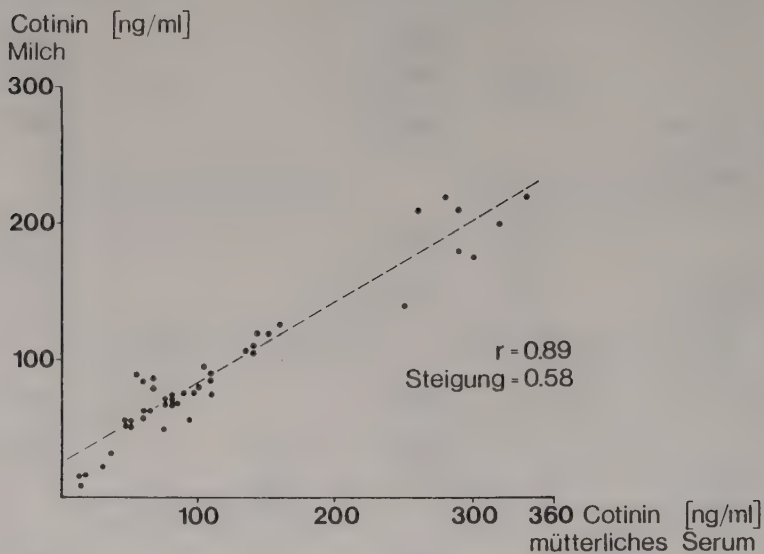


Abbildung 10: Vergleich zwischen den Cotininkonzentrationen im Serum und in der Brustmilch stillender Raucherinnen.

In der Abbildung 11 sind die ermittelten Milch/Serum-Konzentrationsverhältnisse von Nikotin bzw. Cotinin in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der zuletzt gerauchten Zigarette abgebildet.

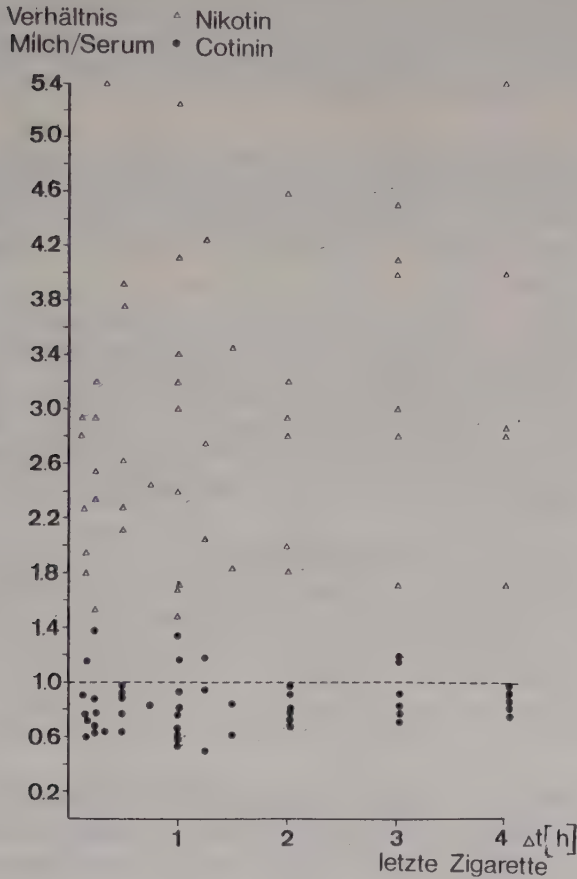


Abbildung 11: Milch/Serum-Konzentrationsverhältnisse von Nikotin ($\triangle$) und Cotinin ($\bullet$) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der zuletzt gerauchten Zigarette

Aus dem Vergleich der Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Brustmilch und im Serum von stillenden Raucherinnen ergibt sich im einzelnen:

1. Bei stillenden Raucherinnen bestand zwischen den Nikotinkonzentrationen in der Brustmilch und im Serum ein linearer Zusammenhang. Der Korrelationskoeffizient $r = 0.70$ (siehe Abb. 9).
2. Zwischen den Cotininkonzentrationen in der Brustmilch und im Serum bestand bei stillenden Raucherinnen ebenfalls ein linearer Zusammenhang. Der Korrelationskoeffizient $r = 0.89$ (siehe Abb. 10).
3. In der Brustmilch waren die Nikotinkonzentrationen größer als im Serum. Bei den untersuchten 44 Probenpaaren streuten die Milch/Serumkonzentrationskoeffizienten für Nikotin von 1.45 - 6.92. Als Mittelwert aller Milch/Serum-Konzentrationskoeffizienten ergab sich dabei: 2.92 ± 1.09 (siehe Tab. 3).
4. Die entsprechenden Cotininkonzentrationen waren in der Brustmilch gleich groß oder niedriger als im Serum. Für Cotinin streuten die Milch/Serum-Konzentrationskoeffizienten von 0.60 - 1.05. Als Mittelwert ergab sich: 0.78 ± 0.19 (siehe Tab. 3).

Die Abbildungen 7 und 8 und die Abbildung 11 zeigen, daß

- 1) Im Serum und in der Brustmilch der Raucherinnen umso höhere Nikotinkonzentrationen gemessen wurden, je geringer der zeitliche Abstand zuletzt gerauchter Zigarette und Probengewinnung war (siehe Abb. 7).
- 2) Bei den Cotininkonzentrationen eine Abhängigkeit vom Zeitpunkt der zuletzt gerauchten Zigarette nicht vorliegt (Abb. 8).
- 3) Die Milch/Serum-Konzentrationskoeffizienten von Nikotin und Cotinin vom Zeitpunkt der zuletzt gerauchten Zigarette unabhängig waren (siehe Abb. 11).

3.3 Vergleich der Halbwertszeiten von Nikotin bzw. Cotinin in der Brustmilch und im Serum stillender Raucherinnen

Im vorigen Kapitel wurde gezeigt, daß sowohl Nikotin als auch Cotinin vom Serum in die Brustmilch stillender Raucherinnen übergehen. Die Nikotinkonzentrationen in der Brustmilch sind dabei höher, die Cotininkonzentrationen niedriger als im Serum.

In diesem Kapitel wurden die Halbwertszeiten von Nikotin bzw. Cotinin in der Brustmilch von stillenden Raucherinnen untersucht und mit den entsprechenden Halbwertszeiten im Serum verglichen.

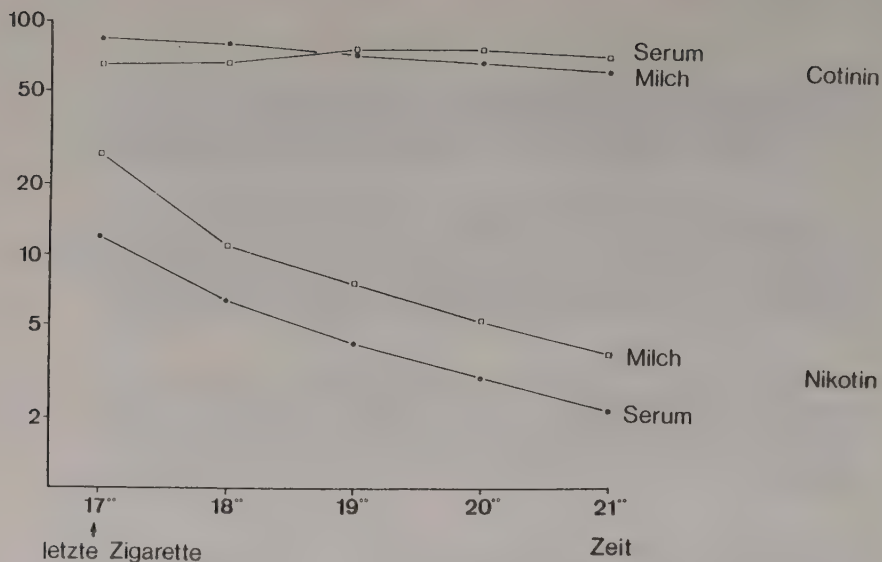
Um die Halbwertszeiten direkt vergleichen zu können, wurden von 5 stillenden Raucherinnen gleichzeitig Milch- und Serumproben gesammelt. Am Versuchstag rauchten die Stillenden zunächst wie an anderen Tagen. Ab einer bestimmten Uhrzeit (zwischen 15 bis 17 Uhr nachmittags) stoppten die Frauen ihren Zigarettenkonsum für 4 Stunden. In diesem Zeitraum wurden von den Raucherinnen stündlich je 1 Milch- und Serumprobe gesammelt. Am Versuchsbeginn wurde darauf geachtet, daß zwischen der zuletzt gerauchten Zigarette und dem Sammeln der ersten Milch- und Serumprobe mindestens 15 Minuten verstrichen. Damit sollte eine Gleichgewichtseinstellung für Nikotin bzw. Cotinin zwischen dem Serum und der Brustmilch ermöglicht werden.

Die Abbildungen 12 - 16 zeigen die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationsverläufe in der Brustmilch und im Serum der 5 Raucherinnen während der vierstündigen Zigarettenabstinenz.

Konzentration
[ng/ml]

-- 38 --

C.S.



Konzentration
[ng/ml]

E.D.

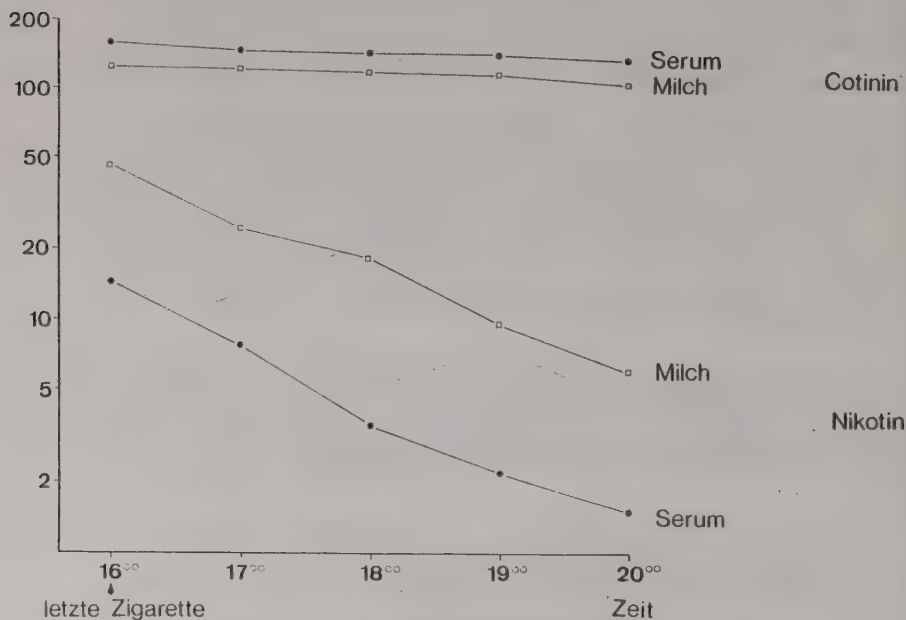
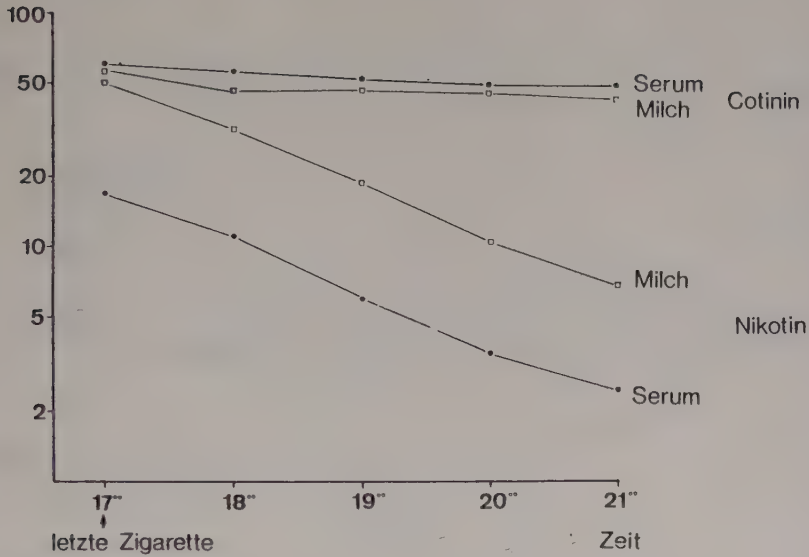


Abb. 12+13: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum (●—●) und in der Brustmilch (□—□) der Raucherinnen C.S. und E.D. während einer vierstündigen Zigarettenabstinenz

Konzentration
[ng/ml]

- 39 -

M.B.



Konzentration
[ng/ml]

M. J.

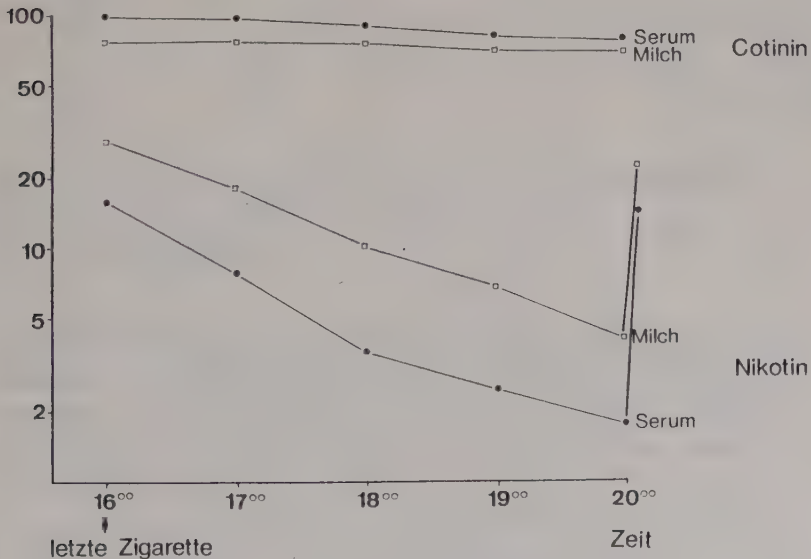


Abb. 14+15: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum (●—●) und in der Brustmilch (□—□) der Raucherinnen M.B. und M.J. während einer vierstündigen Zigarettenabstinenz. Die Raucherin M.J. rauchte unmittelbar nach Versuchsende (20.00) eine Zigarette.

E.L.

Konzentration
[ng/ml]

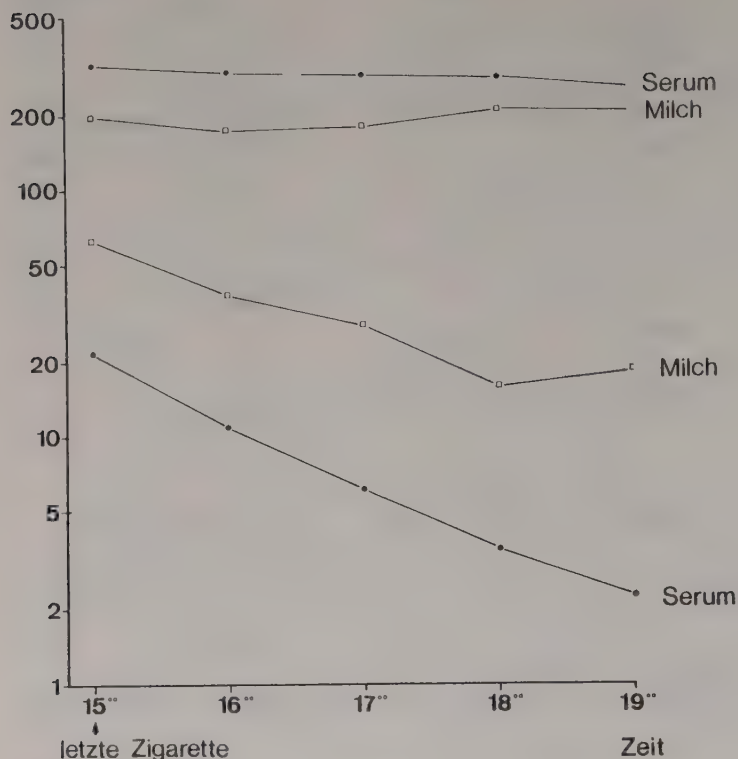


Abbildung 16: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum (●—●) und in der Brustmilch (□—□) der Raucherin E.L. während einer vierstündigen Zigarettenabstinenz.

Um mehr Daten über die Halbwertszeiten von Nikotin bzw. Cotinin in der Bustmilch von stillenden Raucherinnen zu erhalten, wurden zusätzlich von 4 Raucherinnen während einer vierstündigen Zigarettenabstinenz stündlich eine Milchprobe gesammelt. Den Konzentrationsverlauf von Nikotin und Cotinin in der Brustmilch der 4 Raucherinnen zeigt die Abbildung 17.

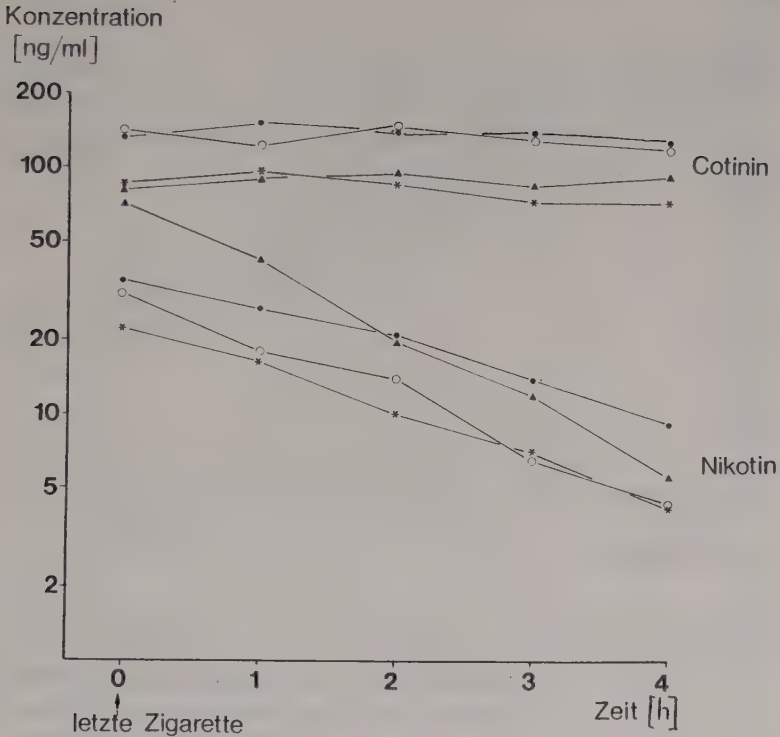


Abbildung 17: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Brustmilch von vier Raucherinnen während einer vierstündigen Zigarettenabstinenz. Raucherin S.P. (*—*), D.P. (▲—▲), D.B. (○—○) und S.N. (●—●).

Zum Vergleich sind in der Abbildung 18 die Nikotinkonzentrationsverläufe in der Brustmilch von allen 9 untersuchten Raucherinnen während deren vierstündiger Zigarettenabstinenz abgebildet.

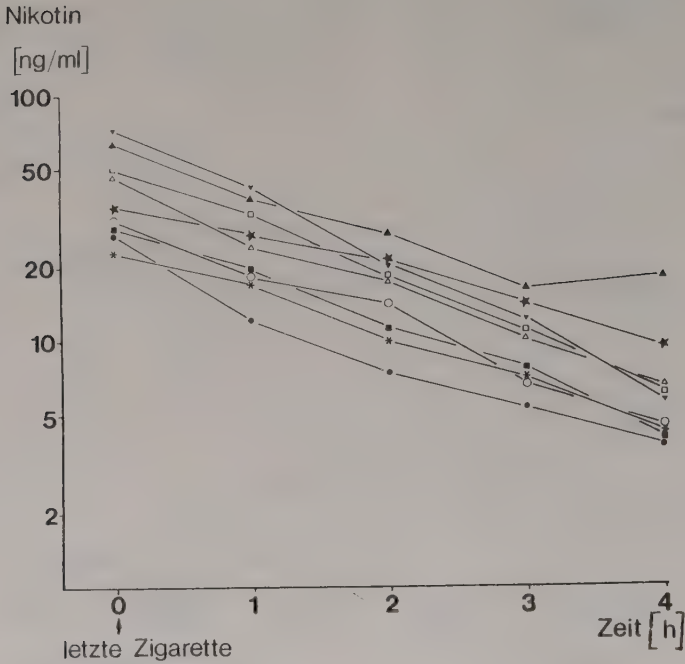


Abbildung 18: Vergleich der Nikotinkonzentrationsverläufe in der Brustmilch von neun Raucherinnen während einer vierstündigen Zigarettenabstinenz. Raucherin S.P. (x—x), D.P. (v—v), D.B. (o—o), S.N. (★—★), C.S. (●—●), M.B. (Δ—Δ), E.L. (▲—▲), M.J. (■—■) und E.D. (□—□).

In der halblogarithmischen Darstellung der Abbildungen 12-18 fallen die Nikotin-Konzentrationen im Serum und in der Brustmilch in Abhängigkeit von der Zeit konstant ab (Kinetik 1. Ordnung).

Die aus den Abb. 12-18 graphisch ermittelten Halbwertszeiten von Nikotin im Serum und in der Brustmilch der 9 Raucherinnen sind in der Tabelle 4 angegeben.

Tabelle 4: Vergleich der Halbwertszeiten von Nikotin bzw. Cotinin in der Brustmilch und im Serum stillender Raucherinnen. C° = Anfangskonzentration, C = Konzentration nach 4 h.

		Nikotin		$t_{1/2}$ min	Cotinin		$t_{1/2}$ h
		C° ng/ml	C ng/ml		C° ng/ml	C ng/ml	
M.B.	Milch	50.0	6.0	80	60	50	-
	Serum	17.0	2.5	86	58	48	-
E.L.	Milch	62.0	18.0	120	200	200	-
	Serum	22.0	2.3	75	320	260	-
C.S.	Milch	27.0	3.7	70	82	62	-
	Serum	12.0	2.2	95	63	70	-
E.D.	Milch	47.0	6.0	81	125	105	-
	Serum	14.5	1.5	73	160	135	-
M.J.	Milch	29.0	4.0	90	78	70	-
	Serum	16.0	1.7	74	100	80	-
D.B.	Milch	31.0	4.2	96	141	125	-
	Milch	35.0	9.2	127	137	131	-
S.P.	Milch	22.5	5.2	120	85	75	-
	Milch	71.0	6.6	70	85	95	-

Aus den in den Abbildungen 12 - 18 und in der Tabelle 4 angegebenen Werte, ergibt sich im einzelnen:

1. Die Halbwertszeiten von Nikotin in der Brustmilch und im Serum der 5 Raucherinnen hatten die gleiche Größenordnung, wobei die mittlere Halbwertszeit in der Brustmilch mit $\bar{t}_{1/2} = (94 \pm 23)$ Minuten etwas größer war als im Serum: $\bar{t}_{1/2} = (81 \pm 9)$ Minuten.
2. Die zusätzliche Bestimmung der Halbwertszeiten von Nikotin in der Brustmilch 4 Raucherinnen ergab eine mittlere Halbwertszeit von Nikotin in der Brustmilch von $\bar{t}_{1/2} = (89 \pm 20)$ Minuten.
3. Während der 4 Stunden, in denen die 9 Raucherinnen nicht rauchten, blieben die Cotininkonzentrationen in der Brustmilch und im Serum entweder konstant, oder sie nahmen nur geringfügig ab. Dies bedeutet, daß der Zeitraum von 4 Stunden zu kurz war, um die Halbwertszeiten von Cotinin in der Brustmilch und im Serum exakt angeben zu können.
4. Der Übergang des Nikotins vom Serum in die Brustmilch geht schnell. Dies zeigt die Abbildung 15: Die Raucherin M.J. rauchte sofort nach dem Versuchsende eine Zigarette. 10 min. nachdem sie die Zigarette geraucht hatte, wurde von ihr noch eine Milch- und Serumprobe gewonnen. Die Nikotinkonzentrationen waren im Serum von 1.7 ng/ml auf 10.0 ng/ml, und in der Brustmilch von 4.0 ng/ml auf 24.0 ng/ml angestiegen.

3.4 Einfluß des Zigarettenkonsums auf die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Brustmilch stillender Raucherinnen

In diesem Kapitel wird der Zusammenhang zwischen der von stillenden Raucherinnen täglich gerauchten Zigarettenanzahl und den Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in ihrer Brustmilch untersucht.

Bei der einzigen bisher veröffentlichten Arbeit, in der die Nikotinkonzentrationen in der Brustmilch stillender Raucherinnen mit analytischen Meßmethoden untersucht wurden, konnten FERGUSON et al., 1976, keinen Zusammenhang zwischen Zigarettenkonsum und Nikotinkonzentrationen in der Brustmilch feststellen. FERGUSON et al. untersuchten dabei 24 Milchproben von 9 Raucherinnen, die 10-30 Zigaretten pro Tag rauchten.

Um den Einfluß des täglichen Zigarettenkonsums auf die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Brustmilch von stillenden Raucherinnen genauer untersuchen zu können, wurden in dieser Arbeit im Vergleich zu FERGUSON et al.:

1. Insgesamt eine größere Probenzahl
2. Von den stillenden Raucherinnen nicht nur eine einzelne Milchprobe, sondern Milchproben von allen Stillmahlzeiten einer 12-24h-Periode

gesammelt.

Zu 1. Insgesamt wurden 239 Milchproben von 67 Raucherinnen untersucht. Diese größere Anzahl war notwendig, da die resorbierten Nikotinmengen einer Raucherin nicht nur durch die Zahl der gerauchten Zigaretten, sondern zusätzlich durch die individuellen Rauchgewohnheiten, wie Zahl der Züge pro Zigaret-

te und Inhalationstiefe, bestimmt werden. Aufgrund der eigenen Angaben der Frauen über ihren täglichen Zigarettenkonsum ergaben sich 3 verschiedene Gruppen, auf die sich die 67 Frauen folgendermaßen verteilten:

	Zahl der Zigaretten/d	Zahl der Frauen
Gruppe I	1 - 10	20
Gruppe II	11 - 20	26
Gruppe III	21 - 40	21

Diese Einteilung von Raucher(-innen) in Gruppen, die 1-10 Zigaretten/d, 11-20 Zigaretten/d oder 21-40 Zigaretten/d rauchen, findet man in den meisten Arbeiten, die Raucher(-innen) nach ihrem täglichen Zigarettenkonsum einordnen. Dies hat zwei Gründe:

- a) Die vorgegebene Einheit: 20 Zigaretten/Packung. An dieser Einheit orientieren sich Raucher(-innen), wenn sie ihren täglichen Konsum mit 1/2 Packung/d bzw. 1 oder mehreren Packungen/d angeben.
- b) Neigen Raucher(-innen) dazu, ihre täglich gerauchte Zigarettenzahl nach unten "abzurunden".

Bei dieser Einteilung fand der Nikotingehalt der von den Raucherinnen gerauchten Zigaretten keine Beachtung, da die resorbierten Nikotinmengen vom Nikotingehalt der Zigaretten nur wenig beeinflusst werden. Ein Parameter für das Ausmaß der Nikotinresorption von Raucher(-innen) sind die Nikotinkonzentrationen, die unmittelbar nach dem Rauchen einer Zigarette im Serum gemessen werden. Diese Nikotinkonzentrationen werden nach RUSSELL et al., 1980, nur zu einem geringen Prozentsatz (ungefähr 4,4%) durch den Nikotingehalt der gerauchten Zigaretten beeinflusst.

Zu 2. Damit die untersuchten Milchproben und die von den Säuglingen getrunkene Milch möglichst identisch waren, wurden die 239 Milchproben unmittelbar vor dem Stillen von den Raucherinnen selbst durch Druck auf die Brust oder durch Abpumpen gesammelt. Von 33 Raucherinnen wurde jeweils eine Milchprobe gesammelt. Die restlichen 206 Milchproben stammten von 34 Raucherinnen. Diese 34 Raucherinnen sammelten während einer 12-24h-Periode von jeder Stillmahlzeit eine Milchprobe. Die Zahl der Stillmahlzeiten schwankte, entsprechend dem Trinkverhalten der Säuglinge, zwischen 4-9/24h. Die Frauen notierten die Zahl der von ihnen zwischen den Stillmahlzeiten gerauchten Zigaretten. Ein Teil der Frauen notierte zusätzlich noch die vom Säugling getrunkene Milchmenge/Stillmahlzeit.

Zur Übersicht sind in der Tabelle 5 die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen angegeben, die in den 239 Brustmilchproben der 67 Raucherinnen gemessen wurden. Die Milchproben wurden, entsprechend dem täglichen Zigarettenkonsum der Raucherinnen, den Gruppen I - III zugeordnet.

Tabelle 5: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Brustmilch stillender Raucherinnen
in Abhängigkeit vom Zigarettenkonsum

	Nikotinkonzentration		Cotininkonzentration	
	ng/ml	$\bar{x} \pm S$	ng/ml	$\bar{x} \pm S$
Gruppe I (1-10 Zig/d)	0.5-82.0	18 $\pm$ 16	14-132	76 $\pm$ 33
75 Milchproben,				
20 Raucherinnen				
Gruppe II (11-20 Zig/d)	1.3-103.0	28 $\pm$ 21	48-220	125 $\pm$ 60
79 Milchproben,				
26 Raucherinnen				
Gruppe III (21-40 Zig/d)	8.0-120.0	44 $\pm$ 25	112-395	230 $\pm$ 62
85 Milchproben,				
21 Raucherinnen				

Diese Tabelle zeigt:

1. Die Nikotinkonzentrationen streuen innerhalb der Gruppe I-III so stark, daß es zwischen den Gruppen zu Überschneidungen kommt.
2. Die Cotininkonzentrationen streuen ebenfalls innerhalb der Gruppen I - III, jedoch sind diese Streuungen geringer als beim Nikotin.
3. Die Streuungen innerhalb der Gruppen I - III werden mit steigendem Zigarettenkonsum sowohl bei den Nikotinkonzentrationen, als auch bei den Cotininkonzentrationen geringer.

Entsprechend den Ergebnissen von FERGUSON et al., 1976, bedeutet dies, daß auch bei einer größeren Anzahl von untersuchten Milchproben, der tägliche Zigarettenkonsum einer stillenden Raucherin a priori keine Zuordnung zu bestimmten Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in ihrer Brustmilch ermöglicht.

Der Zusammenhang zwischen dem täglichen Zigarettenkonsum einer Raucherin und den Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in ihrer Brustmilch wird deutlicher, wenn man die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen von allen Stillmahlzeiten einer 12-24h-Periode mit der Zahl der in dieser Zeit gerauchten Zigaretten vergleicht.

Die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen, die während der 12-24h-Profile in der Brustmilch der 34 untersuchten Raucherinnen gemessen wurden, sind, entsprechend der Gruppeneinteilung I - III in den Tabellen 6 - 8 angegeben. Die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen, die in den 33 Milchproben von einzelnen Stillmahlzeiten gemessen wurden, sind in den Tabellen 6a - 8a zusammengefaßt.

Tabelle 6: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Brustmilch von Raucherinnen der Gruppe I (1-10 Zig/d) zum Zeitpunkt der Stillmahlzeiten einer 12-24h-Periode

1) M.G. (28 Jahre, 55 kg; Kind: ♂, 3200 g, 10 Tage)

Uhrzeit	Zahl der Zigaretten	Nikotin ng/ml	Cotinin ng/ml
4.00	0	1.5	26
9.00	1	11.0	38
13.00	3	20.0	32
17.00	4	11.0	36
20.30	5	2.5	24

2) E.P. (26 Jahre, 58 kg; Kind: ♀, 4120 g, 1 Monat)

7.00	0	8.0	56
10.30	1	24.0	70
14.30	5	31.0	110
19.00	7	32.0	110
22.00	10	20.0	110
6.00	10	2.0	75

3) C.S. (23 Jahre, 50 kg; Kind: ♀, 9200 g, 6,5 Monate)

7.00	0	2.0	59
9.45	1	11.5	61
13.15	6	20.0	92
19.05	9	6.5	100
24.00	10	7.5	90
7.00	10	1.8	80

4) S.B. (30 Jahre, 64 kg; Kind: ♂, 6500 g, 3 Monate)

8.15	0	10.0	125
10.30	0	5.0	115
13.15	2	64.0	139
18.00	4	21.0	130
20.00	5	13.5	130
24.00	10	82.0	120
6.00	10	18.0	100

Fortsetzung Tabelle 6:

5) D.S. (22 Jahre, 64 kg; Kind: ♀, 4950 g, 7 Wochen)

Uhrzeit	Zahl der Zigaretten	Nikotin ng/ml	Cotin ng/ml
4.30	0	2.6	35
8.20	1	10.7	35
12.30	4	41.0	45
16.10	5	6.2	62
18.20	8	22.0	63
24.00	9	6.0	75
4.00	9	1.8	60

6) A.S. (23 Jahre, 60 kg; Kind: ♂, 4630 g, 6 Wochen)

3.00	0	2.8	42
9.15	3	31.0	33
12.50	5	28.0	57
15.40	7	15.5	63
18.00	9	30.0	65
24.00	10	10.0	58

7) U.N. (23 Jahre, 52 kg; Kind: ♀, 7580 g, 6,5 Monate)

6.00	0	1.8	40
9.00	0	1.0	38
11.30	0	0.5	38
13.30	2	11.0	42
16.30	5	48.0	45
19.30	8	12.0	50
24.00	10	20.0	55
6.00	10	2.4	46

8) S.K. (28 Jahre, 50 kg; Kind: ♀, 4360 g, 1 Monat)

9.00	1	11.2	100
14.00	2	37.0	110
17.30	4	34.0	115
20.00	8	34.0	120
4.00	10	13.0	120
9.00	11	14.0	90

Fortsetzung Tabelle 6:

9) S.P. (26 Jahre, 60 kg; Kind: ♀, 6600 g, 6,5 Monate)

Uhrzeit	Zahl der Zigaretten	Nikotin ng/ml	Cotinin ng/ml
7.20	0	3.3	51
10.00	3	33.0	53
12.30	4	19.5	58
15.45	4	11.0	74
19.00	5	13.0	85
24.00	10	30.0	76
6.00	10	4.0	60

10) D.P. (26 Jahre, 50 kg; Kind: ♀, 6000 g, 5 Monate)

7.00	0	2.8	87
11.00	2	25.2	102
13.30	4	35.0	106
17.30	6	12.0	110
21.00	9	34.0	110
1.00	10	10.0	100

Tabelle 6a: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Brustmilch von Raucherinnen der Gruppe I (1-10 Zig/d) zum Zeitpunkt einer Stillmahlzeit

Initialen	Zahl der zuvor gerauchten Zigaretten	Nikotin ng/ml	Cotin ng/ml
E.K.	5	10.0	64
A.J.	4	5.0	128
A.J.	8	26.0	132
R.F.	1	2.0	14
A.S.	1	11.0	15
J.G.	2	36.0	64
I.M.	2	10.0	26
S.P.	6	22.0	86
C.S.	7	27.0	82
D.P.	6	71.0	85

Tabelle 7: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Brustmilch von Raucherinnen der Gruppe II (11-20 Zig/d) zum Zeitpunkt der Stillmahlzeiten einer 12-24h-Periode

1) E.J. (33 Jahre, 71 kg; Kind: ♂, 4000 g, 3 Wochen)

Uhrzeit	Zahl der Zigaretten	Nikotin ng/ml	Cotinin ng/ml
11.15	1	15.0	76
16.30	5	30.0	76
20.30	7	15.0	60
3.00	11	33.0	76
8.00	12	30.0	70

2) E.D. (29 Jahre, 60 kg; Kind: ♂, 8200 g, 5 Monate)

8.00	0	18.0	260
10.30	0	3.5	260
12.30	2	43.5	200
16.00	9	80.0	240
19.00	14	66.0	240
1.00	20	18.5	190
8.00	20	3.2	160

3) S.B. (25 Jahre, 56 kg; Kind: ♂, 7500 g, 5 Monate)

10.00	0	1.2	60
14.00	5	18.0	72
18.00	11	41.0	83
22.15	16	47.0	100
6.00	18	3.5	82

4) D.B. (37 Jahre, 68 kg; Kind: ♂, 5500 g, 2,5 Monate)

6.30	0	2.0	77
11.00	3	24.0	72
15.30	6	30.0	72
19.30	10	12.0	71
24.00	15	31.0	83
3.30	15	6.8	79

Fortsetzung Tabelle 7:

5) L.H. (27 Jahre, 60 kg; Kind: ♀, 4800 g, 10 Wochen)

Uhrzeit	Zahl der Zigaretten	Nikotin ng/ml	Cotinin ng/ml
8.00	0	11.0	220
11.30	2	29.0	220
14.30	7	34.0	180
17.30	13	68.0	214
21.40	20	32.0	186
4.00	20	10.0	165

6) M.J. (26 Jahre, 54 kg; Kind: ♀, 8000 g, 6,5 Monate)

5.00	0	8.0	105
11.30	3	71.0	85
15.00	5	8.0	85
17.30	6	78.0	90
19.30	7	44.0	95
23.15	10	20.0	112
4.00	11	23.0	112

7) M.B. (31 Jahre, 54 kg; Kind: ♂, 3950 g, 4 Wochen)

7.00	0	5.0	80
12.00	9	68.0	96
14.00	12	52.0	114
17.30	14	75.0	168
24.00	20	70.0	150
5.00	20	10.0	120

8) J.M. (24 Jahre, 60 kg; Kind: ♂, 4200 g, 4 Wochen)

8.00	1	8.0	48
12.30	5	36.0	66
16.00	8	21.0	60
20.00	13	16.0	78
24.00	16	32.0	75

Fortsetzung Tabelle 7:

9) K.L. (37 Jahre, 63 kg; Kind: ♀, 2950 g, 2,5 Wochen)

Uhrzeit	Zahl der Zigaretten	Nikotin ng/ml	Cotin ng/ml
6.00	0	2.0	160
10.45	3	29.0	190
15.00	7	30.0	150
19.30	11	42.0	182
24.00	15	28.0	180

10) W.P. (20 Jahre, 60 kg; Kind: ♀, 3200 g, 1 Woche)

8.30	0	2.0	80
12.30	1	5.0	80
16.30	5	10.0	120
20.30	10	10.0	132
24.00	12	15.0	128

11) K.Z. (24 Jahre, 58 kg; Kind: ♀, 3200 g, 1 Woche)

9.00	1	18.0	62
15.00	4	48.0	80
19.00	8	34.0	106
23.00	12	20.0	90

Tabelle 7a: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Brustmilch von Raucherinnen der Gruppe II (11-20 Zig/d) zum Zeitpunkt einer Stillmahlzeit

Initialen	Zahl der zuvor gerauchten Zigaretten	Nikotin ng/ml	Cotin ng/ml
D.L.	3	42.0	210
M.L.	2	20.0	222
I.S.	2	16.0	120
B.Sch.	4	43.0	106
A.J.	1	46.0	170
M.T.	3	48.0	300
A.B.	2	34.0	122
I.B.	2	12.0	48
V.P.	3	13.0	150
A.B.	3	12.0	96
D.B.	15	31.0	141
E.D.	15	47.0	125
M.B.	17	50.0	60
M.J.	10	29.0	78
E.L.	9	62.0	200

Tabelle 8: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Brustmilch von Raucherinnen der Gruppe III (21-40 Zig/d) zum Zeitpunkt der Stillmahlzeiten einer 12-24h-Periode

1) C.N. (36 Jahre, 50 kg; Kind: ♀, 6000 g, 4 Monate)

Uhrzeit	Zahl der Zigaretten	Nikotin ng/ml	Cotinin ng/ml
4.10	bis 1.00 28 Zig.	37.0	112
7.30	1	16.0	173
11.30	7	96.0	193
18.30	14	36.0	193
22.30	23	46.0	186
5.00	24	12.0	150

2) M.K. (32 Jahre, 52 kg; Kind: ♂, 4800 g, 1 Monat)

8.30	2	39.0	200
10.30	4	35.0	200
12.45	7	78.0	215
16.30	16	103.0	280
20.15	24	70.0	240
24.00	26	50.0	320
6.00	27	20.0	280

3) M.I. (28 Jahre, 58 kg; Kind: ♀, 3200 g, 1 Woche)

10.00	8	65.0	200
14.30	20	75.0	244
20.00	25	48.0	260
1.00	35	86.0	260
7.30	36	28.0	220

4) A.B. (18 Jahre, 60 kg; Kind: ♀, 3400 g, 1 Woche)

8.00	5	57.0	208
12.15	10	37.0	224
17.00	18	57.0	220
21.00	28	39.0	280
1.00	33	40.0	270
6.00	33	12.0	240

Fortsetzung Tabelle 8:

5) H.F. (38 Jahre, 60 kg; Kind: ♀, 4300 g, 1 Monat)

Uhrzeit	Zahl der Zigaretten	Nikotin ng/ml	Cotinin ng/ml
8.00	1	8.0	160
12.05	8	60.0	180
16.00	15	120.0	200
20.30	21	80.0	200
24.00	26	60.0	225
5.00	26	12.0	190

6) F.S. (37 Jahre, 60 kg; Kind: ♂, 4170 g, 1 Monat)

8.00	3	24.0	184
12.15	9	42.0	252
16.15	15	52.0	230
19.30	21	80.0	252
24.00	30	70.0	260

7) E.S. (36 Jahre, 75 kg; Kind: ♂, 4800 g, 1,5 Monate)

11.00	4	15.0	130
15.30	10	41.0	208
19.00	16	50.0	260
1.00	28	70.0	210
8.00	29	20.0	200

8) B.K. (28 Jahre, 78 kg; Kind: ♀, 4000 g, 7 Wochen)

8.20	1	15.0	150
11.20	6	30.0	156
15.50	12	51.0	174
20.00	21	90.0	250
1.00	23	80.0	172
5.00	23	11.0	192

Fortsetzung Tabelle 8:

9) D.R. (28 Jahre, 47 kg; Kind: ♀, 7500 g, 6,5 Monate)

Uhrzeit	Zahl der Zigaretten	Nikotin ng/ml	Cotinin ng/ml
6.00	1	20.0	260
11.45	9	93.0	270
18.45	17	42.0	340
24.00	25	86.0	370
4.00	26	35.0	330
8.00	3	48.0	310
12.00	12	88.0	330

10) M.L-H. (26 Jahre, 60 kg; Kind: ♀, 4800 g, 10 Wochen)

9.25	1	37.0	200
11.30	8	44.0	220
17.30	16	60.0	240
20.30	24	70.0	240
24.00	28	42.0	200
4.00	28	10.0	180

11) M.H. (26 Jahre, 60 kg; Kind: ♀, 5000 g, 10 Wochen)

9.40	1	20.0	210
13.40	6	76.0	210
19.00	14	33.0	230
21.00	20	80.0	240
1.00	24	38.0	230
5.00	24	10.0	200

12) C.D. (24 Jahre, Kind: ♂, 11 Wochen)

7.45	1	9.5	202
11.30	8	48.0	210
14.30	15	55.0	242
17.00	22	24.0	237
20.05	26	26.0	200
0.15	34	41.0	217

Fortsetzung Tabelle 8:

13) E.K. (31 Jahre, 65 kg; Kind: ♂, 4200 g, 3 Wochen)

Uhrzeit	Zahl der Zigaretten	Nikotin ng/ml	Cotinin ng/ml
7.40	2	14.0	312
10.35	6	13.0	302
14.40	13	25.0	370
18.25	21	31.0	367
19.20	23	32.0	355
22.15	27	16.0	395
2.45	29	18.0	380

Tabelle 8a: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Brustmilch von Raucherinnen der Gruppe III (21-40 Zig/d) zum Zeitpunkt einer Stillmahlzeit

Initialen	Zahl der zuvor gerauchten Zigaretten	Nikotin ng/ml	Cotin ng/ml
F.S.	4	22.0	180
G.B.	3	30.0	190
I.K.	10	25.0	110
A.K.	12	62.0	140
B.B.	10	61.0	170
S.N.	5	35.0	140
I.S.	20	42.0	190
A.D.	18	68.0	210

Von den 5 Raucherinnen der Gruppen I - III sind in den Abbildungen 19 - 21 die Nikotinkonzentrationen, und in den Abbildungen 22 - 24 die entsprechenden Cotininkonzentrationen in der Brustmilch während der 24h-Perioden aufgezeichnet.

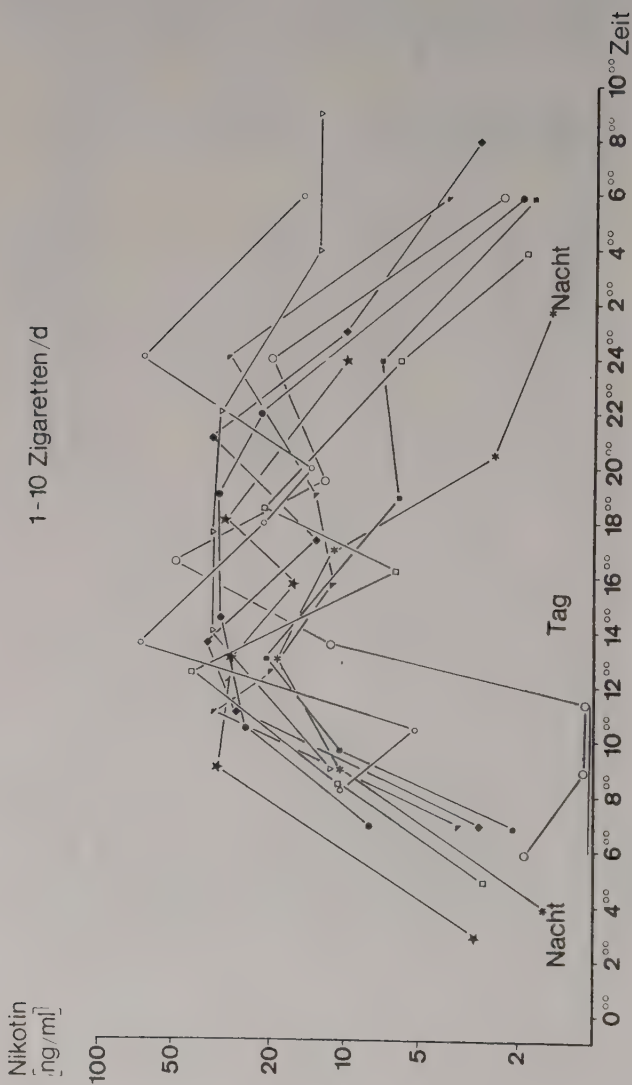


Abbildung 19: Nikotinkonzentration in der Brustmilch von 10 Raucherinnen der Gruppe I
(1-10 Zig/d) während einer 12-24 h-Periode

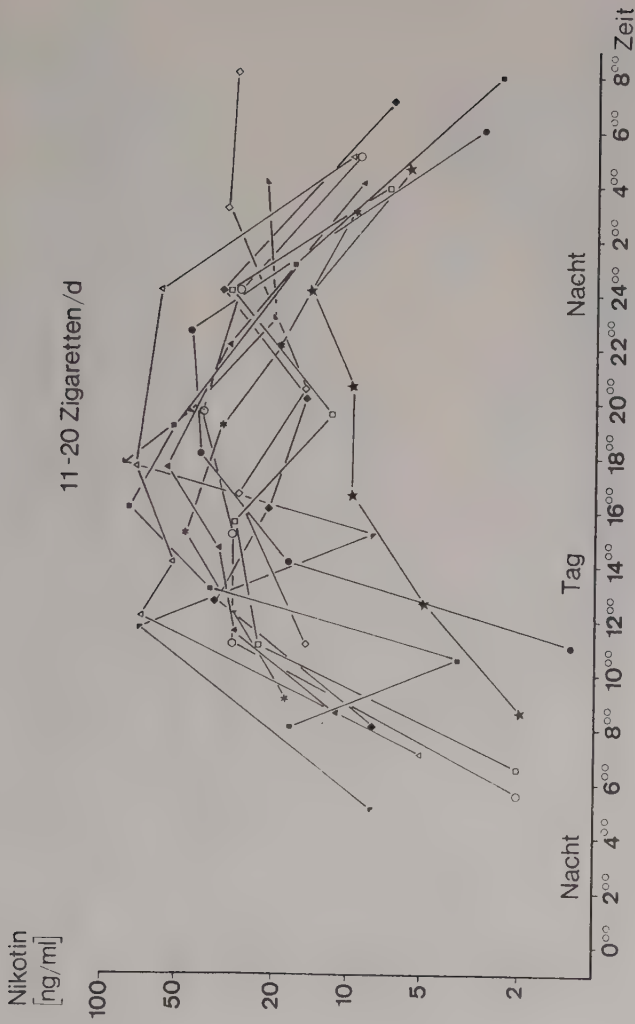


Abbildung 20: Nikotinkonzentrationen in der Brustmilch von 11 Raucherinnen der Gruppe II (14-20 Zig/d) während einer 12-24 h-Periode

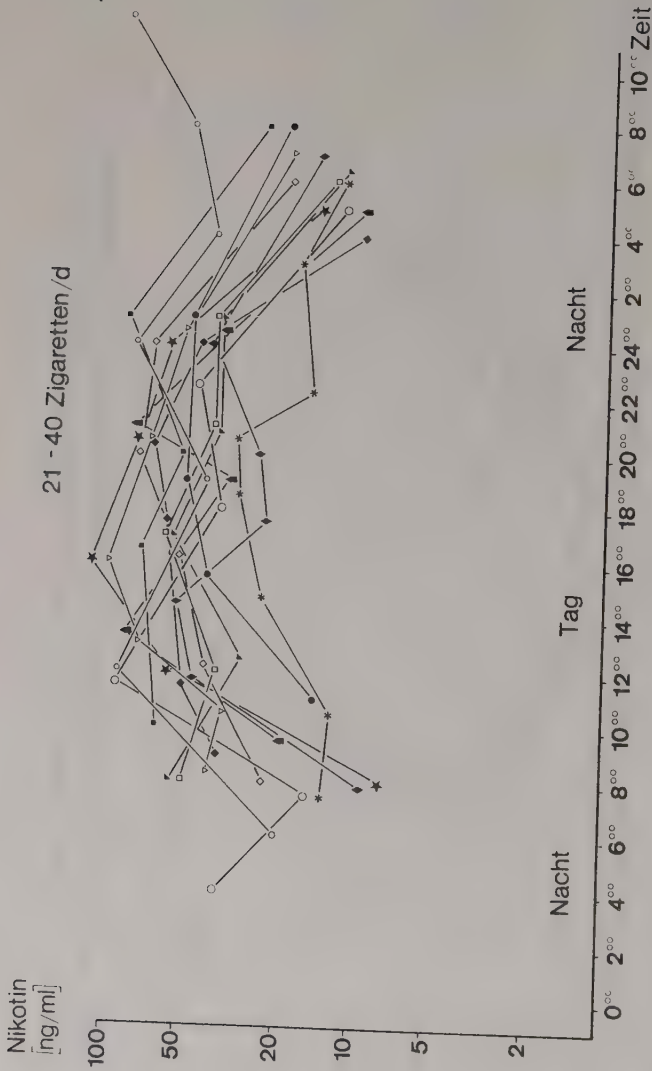


Abbildung 21: Nikotinkonzentrationen in der Brustmilch von 13 Raucherinnen der Gruppe III (21-40 Zig/d) während einer 12-24 h-Periode

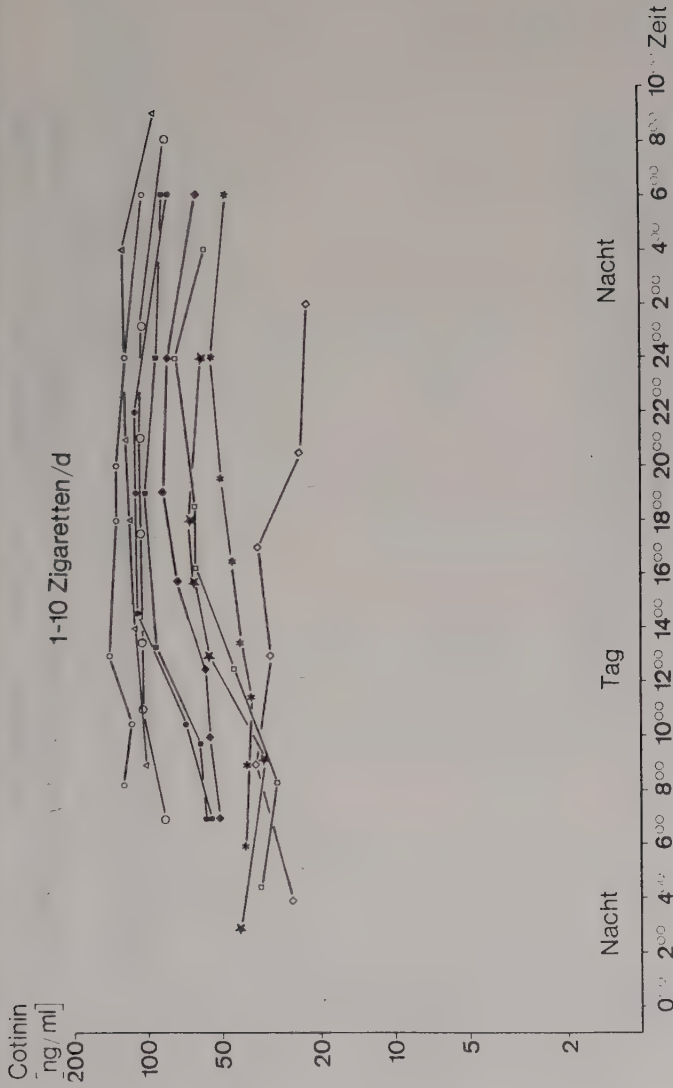


Abbildung 22: Cotininkonzentrationen in der Brustmilch von 10 Raucherinnen der Gruppe I (1-10 Zig/d) während einer 12-24 h-Periode

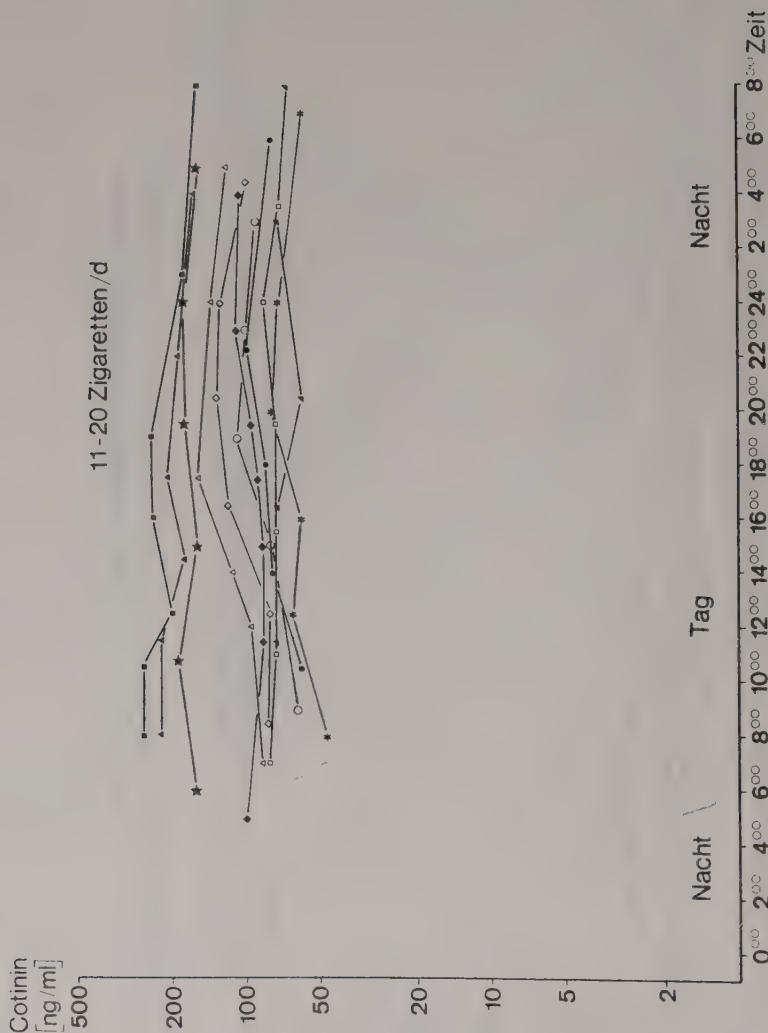


Abbildung 23: Cotininkonzentrationen in der Brustmilch von 11 Raucherinnen der Gruppe II (11-20 Zig/d) während einer 12-24 h-Periode

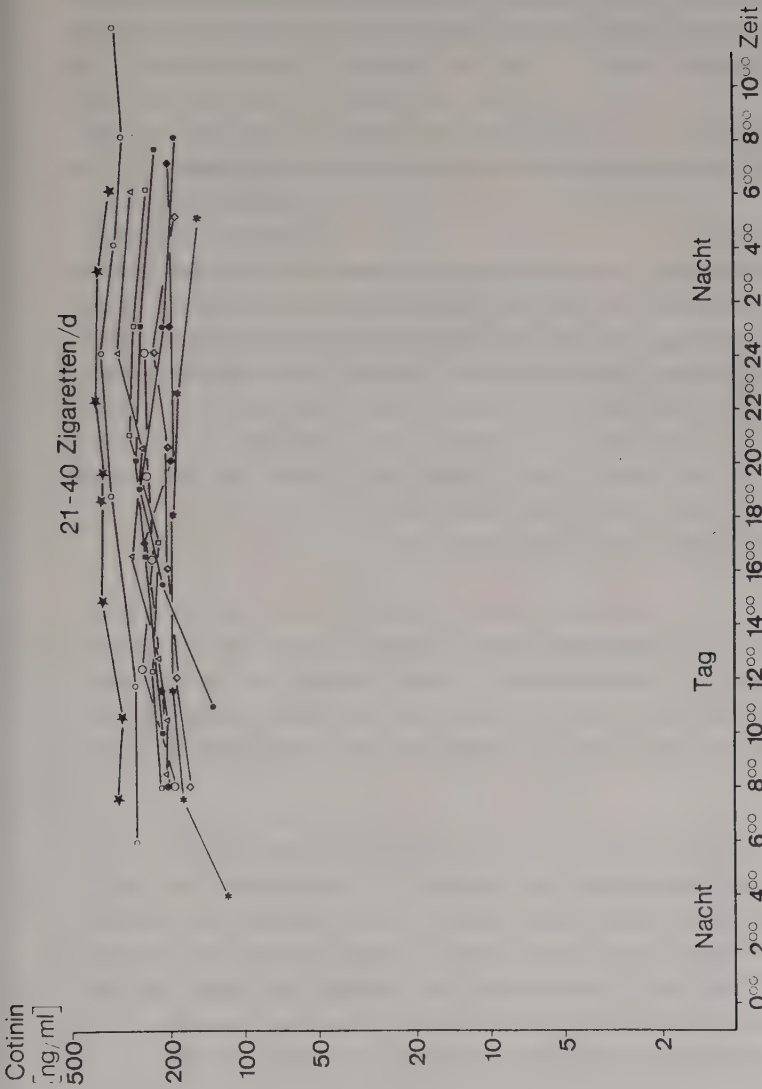


Abbildung 24: Cotininkonzentrationen in der Brustmilch von 13 Raucherinnen der Gruppe III (21-40 Zig/d) während einer 12-24 h-Periode

Aus den Tabellen 6 - 8 und den Abbildungen 19 - 21 wird deutlich, daß die Nikotinkonzentrationen in der Brustmilch der 34 Raucherinnen während der 12-24h-Perioden einen charakteristischen Verlauf zeigen:

1. Fröhnmorgens, zum Zeitpunkt der ersten Stillmahlzeiten des Tages, sind die Nikotinkonzentrationen am niedrigsten.
2. Tagsüber, ca. ab 10.00 Uhr, steigen die Nikotinkonzentrationen auf das 5- bis 10-fache der Konzentration der ersten Stillmahlzeiten an. In dem Zeitraum von 10.00 Uhr bis 24.00 Uhr bleiben die Nikotinkonzentrationen nicht konstant, sondern streuen bei den einzelnen Frauen innerhalb eines individuellen Bereichs.
3. Während der Nacht, ca. ab 24.00 Uhr, sinken bis zum nächsten Morgen die Nikotinkonzentrationen auf die Werte der ersten Stillmahlzeiten des Tages ab.

Sowohl diese charakteristischen Verläufe der 12-24h-Profile, als auch die absoluten Nikotinkonzentrationen zum Zeitpunkt der einzelnen Stillmahlzeiten, werden durch die individuellen Rauchgewohnheiten der Raucherinnen bestimmt. Zwischen den Raucherinnen der Gruppen I - III bestehen dabei folgende Unterschiede:

Zu 1. Morgens, vor den ersten Stillmahlzeiten der 12-24h-Perioden, haben die Raucherinnen der Gruppen I+II keine bzw. eine Zigarette geraucht: Bei diesen beiden Gruppen liegen die Nikotinkonzentrationen zum Zeitpunkt der ersten Stillmahlzeit zwischen 1 - 10 ng/ml. Die Raucherinnen der Gruppe III haben vor der ersten Stillmahlzeit eine bzw. mehrere Zigaretten geraucht: Die Nikotinkonzentrationen liegen hier zwischen 8 - 50 ng/ml.

Zu 2. Nach der ersten Stillmahlzeit beginnen die Raucherinnen aller drei Gruppen den Hauptteil ihres täglichen Zigarettenkon-

sums zu rauchen, so daß bei den folgenden Stillmahlzeiten die Nikotinkonzentrationen auf das 5- bis 10-fache ansteigen. Die absoluten Nikotinkonzentrationen, die in diesem Zeitraum bei den Stillmahlzeiten gemessen werden, werden durch mehrere Faktoren bestimmt. Die wichtigsten sind:

2a) Die Zahl der Zigaretten, die zwischen den Stillmahlzeiten geraucht werden.

2b) Der Zeitpunkt der letzten Zigarette vor einer Stillmahlzeit.

Zu 2a. In den Abbildungen 25 - 31 sind von einzelnen Raucherinnen der Gruppen I - III die Nikotinkonzentrationen der Stillmahlzeiten einer 24h-Periode sowie die Zahl der Zig/h, die zwischen den einzelnen Stillmahlzeiten geraucht wurden, abgebildet.

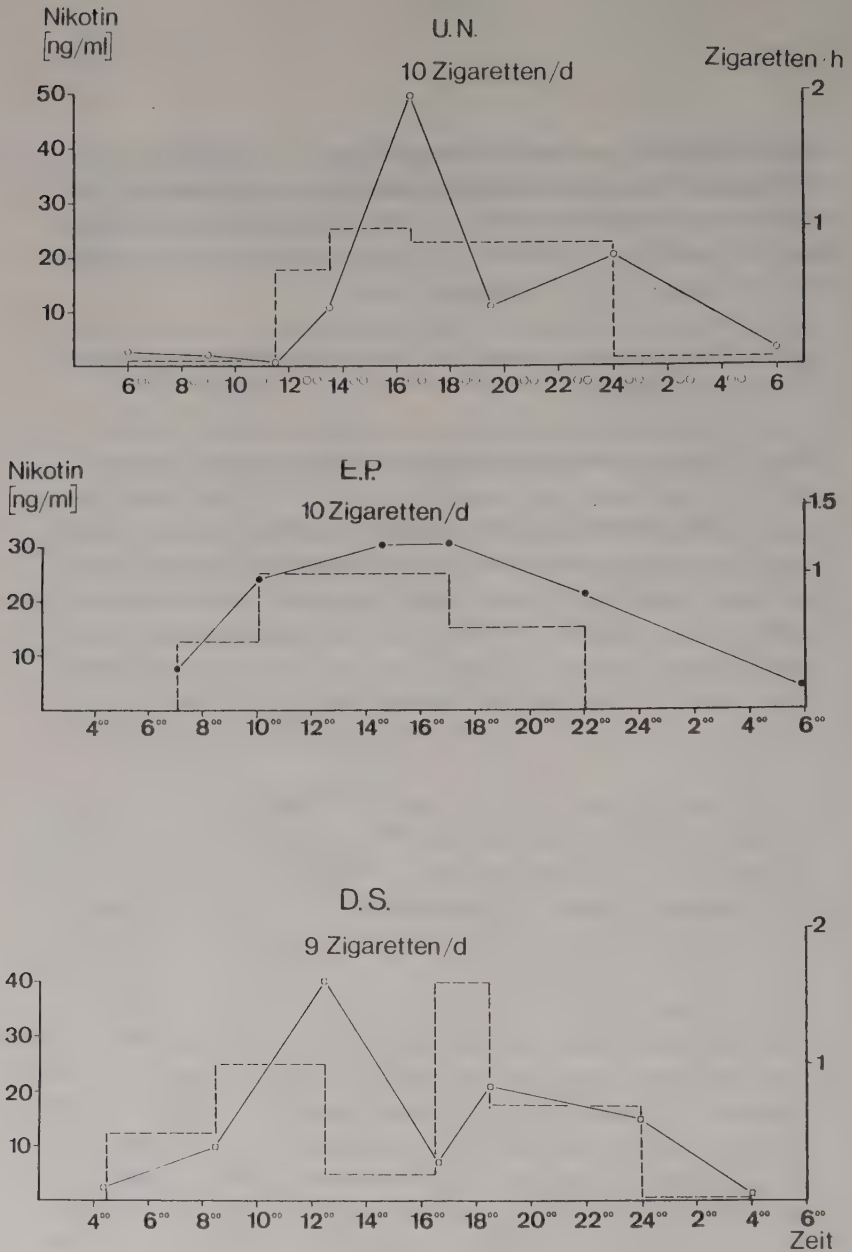


Abbildung 25-27: Nikotinkonzentrationen (—) in der Brustmilch von drei Raucherinnen der Gruppe I (U.N., E.P. und D.S.) während einer 24h-Periode und die von den Raucherinnen zwischen den Stillmahlzeiten gerauchten Zigarettenzahl/h (---).

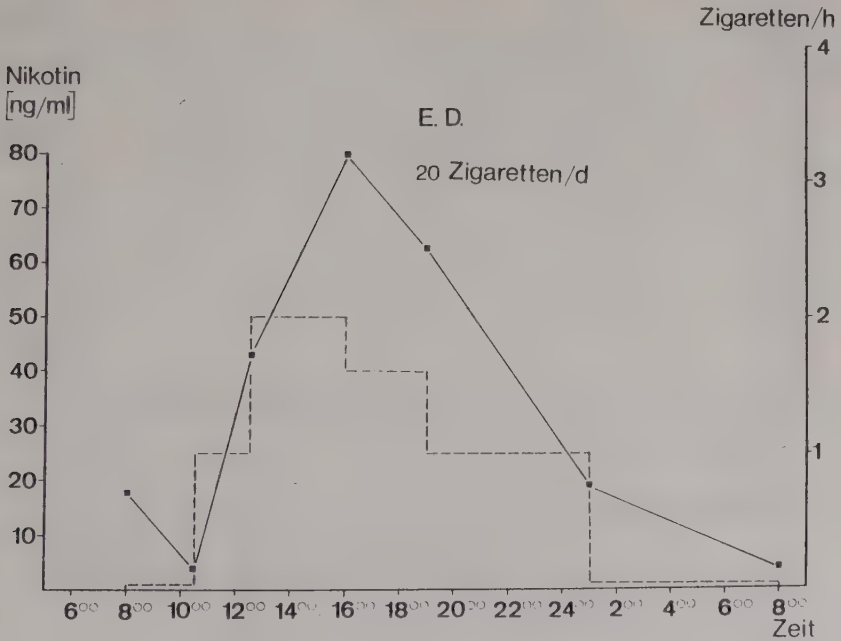
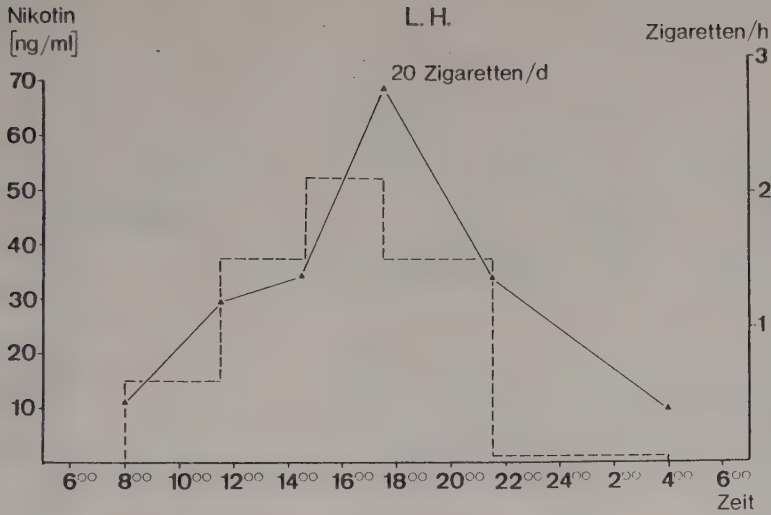


Abb. 28 und 29: Nikotinkonzentrationen (—) in der Brustmilch von zwei Raucherinnen der Gruppe II (L.H. und E.D. während einer 24h-Periode und die von den Raucherinnen zwischen den Stillmahlzeiten gerauchte Zigarettenzahl/h (---)

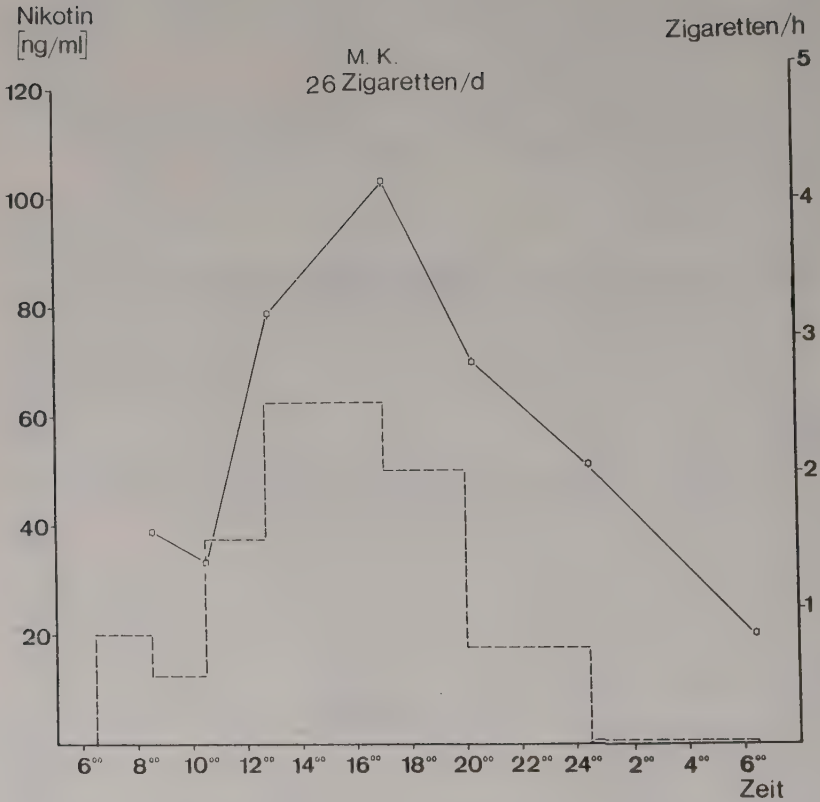


Abbildung 31: Nikotinkonzentrationen (—) in der Brustmilch einer Raucherin der Gruppe III (M.K.) während einer 24h-Periode und die von der Raucherin zwischen den Stillmahlzeiten gerauchte Zigarettenzahl/h (---)

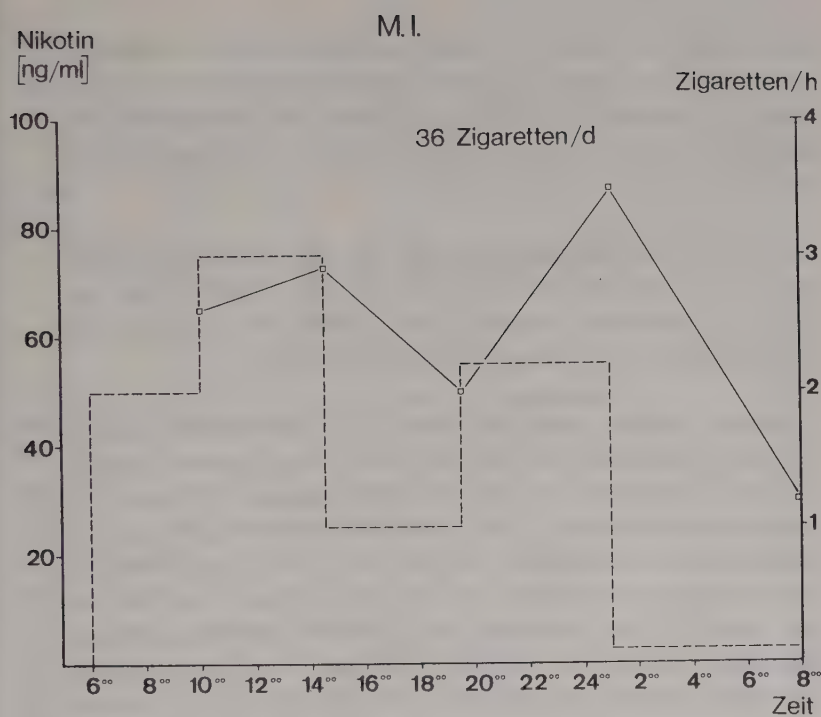


Abbildung 30: Nikotinkonzentrationen (—) in der Brustmilch einer Raucherin der Gruppe III (M.I.) während einer 24h-Periode und die von der Raucherin zwischen den Stillmahlzeiten gerauchte Zigarettenzahl/h (---)

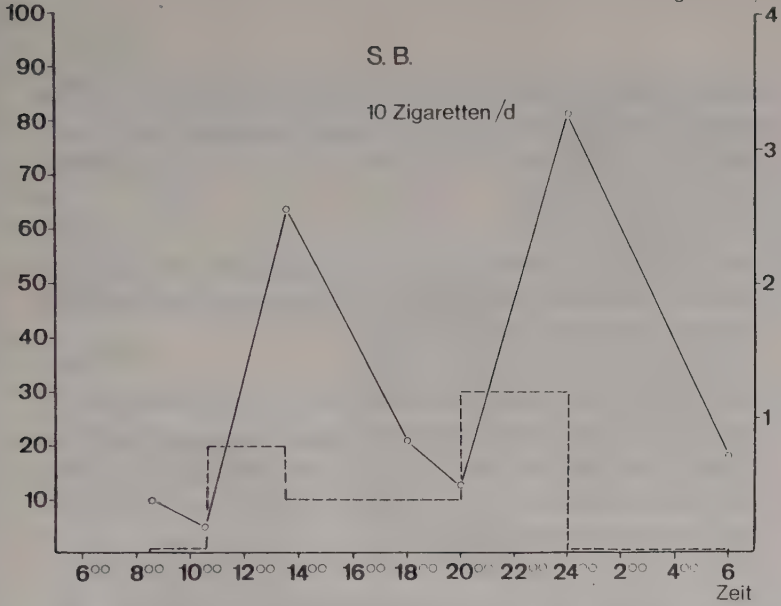
Diese Abbildungen zeigen, daß bei den meisten Raucherinnen zwischen den Nikotinkonzentrationen in ihrer Brustmilch und der von ihnen vor den Stillmahlzeiten gerauchten Zigarettenzahl ein direkter Zusammenhang besteht: Eine Zunahme bzw. Abnahme der vor einer Stillmahlzeit gerauchten Zigarettenzahl bewirkt unmittelbar ein Ansteigen bzw. Absinken der Nikotinkonzentration bei der folgenden Stillmahlzeit.

In der Zeit von 10.00 bis 24.00 Uhr besteht zwischen den Raucherinnen der Gruppen I - III folgender Unterschied: In der Gruppe I beträgt der durchschnittliche Zigarettenkonsum der Raucherinnen 0,5 - 1 Zig/h, in der Gruppe II 1 - 2 Zig/h und in der Gruppe III 1 - 4 Zig/h.

Zu 2b. Die Nikotinkonzentrationen in der Brustmilch werden jedoch nicht nur von der Zahl der vor den Stillmahlzeiten gerauchten Zigaretten, sondern auch durch den Zeitpunkt der letzten Zigarette vor einer Stillmahlzeit bestimmt.

Besonders deutliche Beispiele hierfür sind die Raucherinnen S.B. und M.J. (Abbildung 32a+b): Bei beiden Raucherinnen gibt es während der 24h-Profile jeweils 2 Stillmahlzeiten, bei denen die Nikotinkonzentrationen in der Brustmilch besonders hoch sind. So wurden bei der Raucherin S.B. um 13.15 Uhr bzw. 24.00 Uhr Nikotinkonzentrationen von 64 ng/ml bzw. 82 ng/ml und bei der Raucherin M.J. um 11.30 Uhr bzw. 17.30 Uhr Nikotinkonzentrationen von 70 ng/ml bzw. 78 ng/ml gemessen. Nach Rücksprache mit den beiden Raucherinnen stellte sich heraus, daß die Raucherin M.J. während den Stillmahlzeiten um 11.30 Uhr bzw. 17.30 Uhr geraucht hatte, und die Raucherin S.B. Minuten vor den Stillmahlzeiten um 13.15 Uhr bzw. 24.00 Uhr noch eine Zigarette geraucht hatte.

Nikotin
[ng/ml]



Nikotin
[ng/ml]

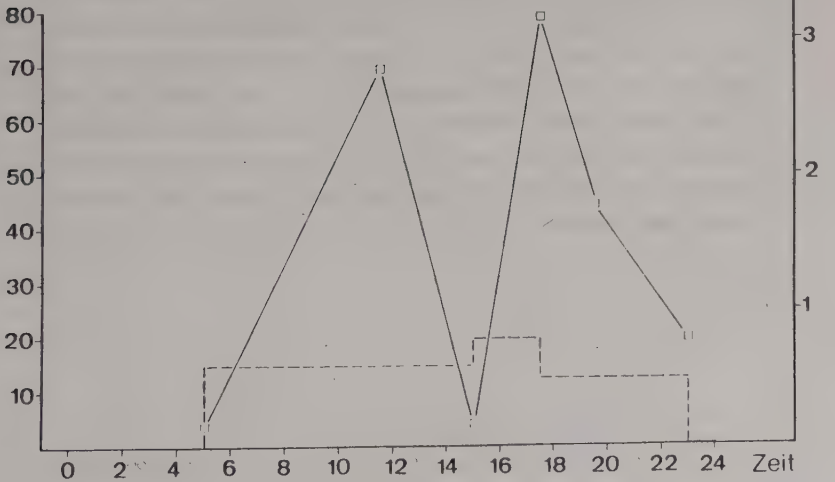


Abb. 32 a+b: Nikotinkonzentrationen (—) in der Brustmilch der Raucherinnen S.B. und M.J. und die von den Raucherinnen zwischen den Stillmahlzeiten gerauchte Zigarettenzahl/h (---)

Betrachtet man die Verläufe der Cotininkonzentrationen in der Brustmilch der stillenden Raucherinnen während der 12-24h-Perioden und vergleicht sie mit den Nikotinkonzentrationsverläufen, so stellt man fest:

1. Die Cotininkonzentrationen in der Brustmilch der einzelnen Raucherinnen sind höher als die betreffenden Nikotinkonzentrationen (siehe Tabellen 6 - 8).
2. Die Verläufe der Cotininkonzentrationen sind konstanter als die Verläufe der Nikotinkonzentrationen: Die Cotininkonzentrationen sind während der 12-24 h entweder konstant, oder sie steigen tagsüber etwas an und fallen in der Nacht wieder ab (siehe Abbildung 22-24).
- 3) Die Tabelle 6 - 8 und die Abbildungen 22 - 24 zeigen, daß mit zunehmendem Zigarettenkonsum die Cotininkonzentrationen in der Brustmilch der Raucherinnen ansteigen.

In der Abbildung 33 sind die Cotininkonzentrationsbereiche angegeben, die in den Brustmilchproben von Raucherinnen der Gruppen I - III gemessen wurden: in der Gruppe I (1 - 10 Zig/d) reicht der Cotininkonzentrationsbereich von 14 - 132 ng/ml, in der Gruppe II (11-20 Zig/d) von 48 - 260 ng/ml) und in der Gruppe III (21 - 40 Zig/d) von 112 - 395 ng/ml. Dabei überschneiden sich die Cotininkonzentrationsbereiche der Gruppen I und III nur in geringem Maße, während der Konzentrationsbereich der Gruppe II zwischen denen der Gruppen I und III liegt und sich mit diesen überschneidet.

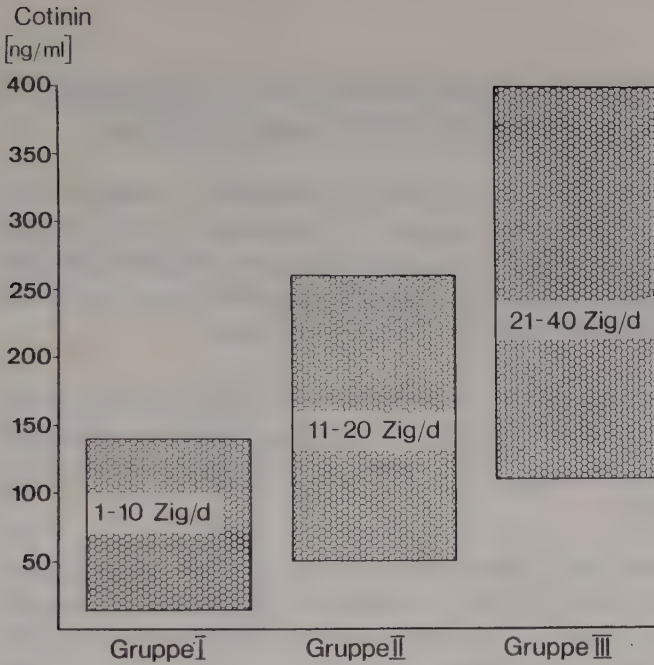


Abbildung 33: Cotininkonzentrationsbereiche in der Brustmilch von stillenden Raucherinnen der Gruppen I - Gruppe III. Gesamtzahl der untersuchten Milchproben : 239.

3.5 Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Vormilch und in der Nachmilch von stillenden Raucherinnen

Die in den Kapiteln 3.2 und 3.4 angegebenen Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen stammten von Milchproben, die die Raucherinnen vor dem Stillen gesammelt hatten. In diesem Kapitel soll untersucht werden, ob sich die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen während einer Stillmahlzeit ändern.

Hierzu wurden von 10 Raucherinnen während den (12-24h)-Perioden sowohl unmittelbar vor als auch nach dem Stillen Milchproben gesammelt: insgesamt wurden 65 Vor- und Nachmilchpaare gesammelt.

Die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Vormilch bzw. Nachmilch der einzelnen Raucherinnen sowie die errechneten Nachmilch/Vormilch-Konzentrationsverhältnisse sind in den Tabellen 9 und 10 angegeben.

Tabelle 9: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Vormilch und Nachmilch von stillenden Raucherinnen

1) E.P. (26 Jahre, 58 kg; Kind: ♀, 4120 g, 1 Monat)

Uhrzeit	Zig.zahl	Nikotin ng/ml		Cotin ng/ml	
		a) Vormilch b) Nachmilch	Nachmilch Vormilch	a) Vormilch b) Nachmilch	Nachmilch Vormilch
7.00	0	8.0 16.0	2.20	56 65	1.16
10.30	1	24.0 28.0	1.16	70 80	0.85
14.30	5	31.0 40.0	1.29	110 110	1.00
19.00	7	32.0 36.0	1.12	110 110	1.00
22.00	10	20.0 18.0	0.90	110 110	1.00
6.00	10	2.0 1.8	0.90	75 80	1.06

2) C.S. (23 Jahre, 50 kg; Kind: ♀, 9200 g, 6,5 Monate)

7.00	0	2.2 3.0	1.36	60 60	1.00
9.45	1	11.5 15.6	1.35	60 60	1.00
13.15	6	20.0 16.0	0.80	92 90	0.97
19.05	9	6.4 4.2	0.65	100 100	1.00
24.00	10	7.5 7.0	0.93	90 85	0.94
7.00	10	1.8 1.0	0.55	80 80	1.00

Fortsetzung Tabelle 9:

3) C.S. (22 Jahre, 64 kg; Kind ♀, 4950 g, 7 Wochen)

Uhrzeit	Zigaret- tenzahl	Nikotin ng/ml	$\frac{\text{Nachmilch}}{\text{Vormilch}}$	Cotinin ng/ml	$\frac{\text{Nachmilch}}{\text{Vormilch}}$
		a) Vormilch b) Nachmilch		a) Vormilch b) Nachmilch	
4.30	0	2.6 2.6	1.00	30 28	0.93
8.20	1	10.7 8.9	0.83	25 20	0.80
12.30	4	41.0 20.0	0.48	45 50	1.11
16.10	5	6.2 6.0	0.96	62 60	0.96
18.20	8	22.0 16.0	0.72	83 80	0.96
24.00	9	6.0 6.0	1.00	75 70	0.93
4.30	9	1.8 1.5	0.83	60 55	0.90

4) A.S. (23 Jahre, 60 kg; Kind: ♂, 4630 g, 6 Wochen)

3.00	0	2.8 2.8	1.00	42 42	1.00
9.10	3	31.0 35.0	1.12	33 33	1.00
12.50	5	28.0 29.0	1.03	57 57	1.00
15.40	7	15.4 16.0	1.00	63 54	0.85
18.00	9	30.0 25.0	0.83	65 60	0.92
24.00	10	10.0 8.0	0.80	58 58	1.00

Fortsetzung Tabelle 9:

5) S.K. (28 Jahre, 50 kg; Kind: ♀, 4360 g, 1 Monat)

Uhrzeit	Zigaret- tenzahl	Nikotin ng/ml a) Vormilch b) Nachmilch	Nachmilch Vormilch	Cotinin ng/ml a) Vormilch b) Nachmilch	Nachmilch Vormilch
9.00	1	11.2 12.5	1.16	100 100	1.00
14.00	2	37.0 20.0	0.54	110 100	0.90
17.30	4	34.0 50.0	1.47	115 110	0.95
20.00	8	34.0 30.0	0.88	120 100	0.80
4.00	10	13.0 10.0	0.76	120 110	0.91
9.00	11	14.0 9.2	0.65	90 90	1.00

6) U.N. (23 Jahre, 52 kg; Kind: ♀, 7580 g, 6,5 Monate)

6.00	0	1.8 3.0	1.59	40 40	1.00
9.00	0	1.0 1.0	1.00	38 35	0.92
11.30	0	0.5 0.5	1.00	38 38	1.00
13.30	2	11.0 10.0	0.90	42 40	0.95
16.30	5	48.0 26.0	0.54	45 40	0.88
19.30	8	12.0 14.0	1.16	50 50	1.00
24.00	10	20.0 18.0	0.90	55 50	0.91
6.00	10	2.4 1.8	0.75	46 40	0.86

Fortsetzung Tabelle 9:

7) M.J. (26 Jahre, 54 kg; Kind: ♀, 8000 g, 6,5 Monate)

Uhrzeit	Zigarettenzahl	Nikotin ng/ml	Nachmilch Vormilch	Cotinin ng/ml	Nachmilch Vormilch
		a) Vormilch b) Nachmilch		a) Vormilch b) Nachmilch	
5.00	0	8.0	0.80	105	0.95
		6.4		100	
11.30	3	71.0	0.54	85	0.94
		39.0		80	
15.00	5	8.0	1.75	85	1.00
		14.0		85	
17.30	6	78.0	0.23	90	1.00
		18.0		90	
19.30	7	44.0	1.13	95	1.00
		50.0		95	
23.15	10	20.0	1.25	110	1.09
		25.0		120	
4.00	11	23.0	0.82	110	0.90
		19.0		100	

8) E.D. (29 Jahre, 60 kg; Kind: ♂, 8200 g, 5 Monate)

8.00	0	18.0	0.61	260	0.85
		11.0		220	
10.30	0	3.5	1.42	260	0.76
		5.0		200	
12.30	2	43.5	0.39	200	1.10
		17.2		220	
16.00	9	80.0	0.50	240	0.91
		40.0		220	
19.00	14	66.0	0.71	240	1.00
		47.0		240	
1.00	20	18.5	0.81	190	0.94
		15.0		180	
8.00	20	32.0	0.78	160	0.94
		25.0		150	

Fortsetzung Tabelle 9:

9) K.L. (37 Jahre, 63 kg; Kind: ♀, 2950 g, 2,5 Wochen)

Uhrzeit	Zigaret- tenzahl	Nikotin ng/ml	<u>Nachmilch</u> Vormilch	Cotin ng/ml	<u>Nachmilch</u> Vormilch
		a) Vormilch b) Nachmilch		a) Vormilch b) Nachmilch	
6.00	0	2.0	1.00	160	0.93
		2.0		150	
10.45	3	29.0	0.93	190	0.92
		27.0		175	
15.00	7	30.0	0.93	150	1.06
		28.0		160	
19.30	11	42.0	0.92	180	1.00
		39.0		180	
24.00	15	28.0	0.89	180	0.94
		25.0		170	

10) D.R. (28 Jahre, 47 kg; Kind: ♀, 7500 g, 6,5 Monate)

6.00	1	20.0	0.75	260	0.96
		15.0		250	
11.45	0	93.0	0.21	270	0.92
		20.0		250	
18.45	17	42.0	0.66	340	0.94
		28.0		320	
24.00	25	86.0	0.69	370	0.91
		60.0		340	
4.00	26	35.0	0.85	330	0.93
		30.0		310	
8.00	3	48.0	0.73	310	1.00
		35.0		310	
12.00	12	88.0	0.34	330	0.90
		30.0		300	

Tabelle 10: Mittlere Nachmilch/Vormilch-Konzentrationsverhältnisse für Nikotin bzw. Cotinin bei zehn stillenden Raucherinnen

Initialen	Nikotin $\frac{\text{Nachmilch}}{\text{Vormilch}}$	Cotinin $\frac{\text{Nachmilch}}{\text{Vormilch}}$
E.P.	1.26 ± 0.47	1.00 ± 0.11
C.S.	0.94 ± 0.33	0.98 ± 0.02
C.S.	0.83 ± 0.18	0.94 ± 0.09
A.S.	0.96 ± 0.12	0.96 ± 0.06
S.K.	0.91 ± 0.33	0.92 ± 0.07
U.N.	0.98 ± 0.29	0.94 ± 0.05
M.J.	0.93 ± 0.48	0.98 ± 0.06
E.D.	0.74 ± 0.33	0.92 ± 0.11
E.L.	0.93 ± 0.04	0.97 ± 0.06
D.R.	0.60 ± 0.23	0.93 ± 0.07
$\bar{x} \pm s$	0.90 ± 0.33	0.96 ± 0.07

Die gemessenen Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in den untersuchten 65 Vormilch- und Nachmilchpaaren, sowie die daraus errechneten Nachmilch/Vormilch-Konzentrationsverhältnisse zeigen, daß

1. die Nikotinkonzentrationen in der Nachmilch etwas niedriger sind als in der Vormilch: Für Nikotin betrug das mittlere Nachmilch/Vormilch-Konzentrationsverhältnis 0.90 ± 0.33 .
2. die Cotininkonzentrationen in der Vormilch und in der Nachmilch nahezu gleich sind: Für Cotinin betrug das mittlere Nachmilch/Vormilch-Konzentrationsverhältnis 0.96 ± 0.07 .

3.6 Vergleich der Brustmilch- und der Urinausscheidung von Nikotin bzw. Cotinin bei einer stillenden Raucherin

Am Beispiel einer Raucherin sollten die Brustmilch- und Urinausscheidungen von Nikotin bzw. Cotinin während einer 24h-Periode untersucht und verglichen werden.

Die Ausscheidungen von Nikotin bzw. Cotinin in der Brustmilch ergaben sich aus den Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Brustmilch zum Zeitpunkt der Stillmahlzeiten und aus den vom Säugling getrunkenen Milchmengen. Die gleichzeitig mit dem Urin ausgeschiedenen Nikotin- bzw. Cotininmengen ließen sich aus den Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Urin sowie den einzelnen Urinvolumina während der 24h-Periode berechnen.

Bei der untersuchten Raucherin handelte es sich um eine 37jährige Frau, die 75 kg wog und 29 Zig/d rauchte. Ihre Urinausscheidung betrug 1,6 l/24 h. Der pH-Wert des Urins schwankte von 5,7 - 6,5. Der gestillte, männliche Säugling war 8 Wochen alt, wog 4250 g, und trank während der 24h 630 ml Milch und 100 ml Tee.

In den Tabellen 11 und 12 sowie der Abbildung 34 sind die von der Raucherin während der 24h-Periode mit der Brustmilch und dem Urin ausgeschiedenen Nikotin- bzw. Cotininmengen angegeben.

Tabelle 11: Mit der Brustmilch ausgeschiedene Nikotin- bzw. Cotinindosen (Raucherin E.S.)

Uhrzeit	Milchmenge g/ml	Nikotin Konzentration ng/ml	Cotin Konzentration ng/ml	Nikotin Menge µg	Cotin Menge µg	Nikotin Dosis ng/kg·h	Cotin Dosis ng/kg·h
11.00	170	15	130	2.55	22.10	7.5	98.2
15.30	100	41	208	4.10	20.80	15.6	61.2
19.00	110	50	260	5.50	28.60	26.8	63.5
1.00	100	70	210	7.00	21.00	15.5	46.6
8.00	150	20	200	3.00	30.00	6.6	66.6
Σ	630			22.15	102.70		

Tabelle 12: Mit dem Urin ausgeschiedene Nikotin- bzw. Cotinindosen (Raucherin E.S.)

Uhrzeit	Urinmenge ml	Nikotin Konzen- tration ng/ml	Cotinin Konzen- tration ng/ml	Nikotin Menge µg	Cotinin Menge µg	Nikotin Dosis ng/kg·h	Cotinin Dosis ng/kg·h
11.30	220	789	1 190	174	262	631	1 164
14.00	240	2 050	2 016	492	484	2 624	2 581
17.00	250	890	1 576	223	394	988	1 751
20.00	200	746	1 670	149	334	663	1 534
22.30	200	738	1 600	148	320	787	1 706
1.30	150	587	1 400	88	210	391	933
8.30	350	355	1 674	124	586	236	1 116
Σ	1 610			1 398	2 590		

Ausscheidung
[ng/kg·h]

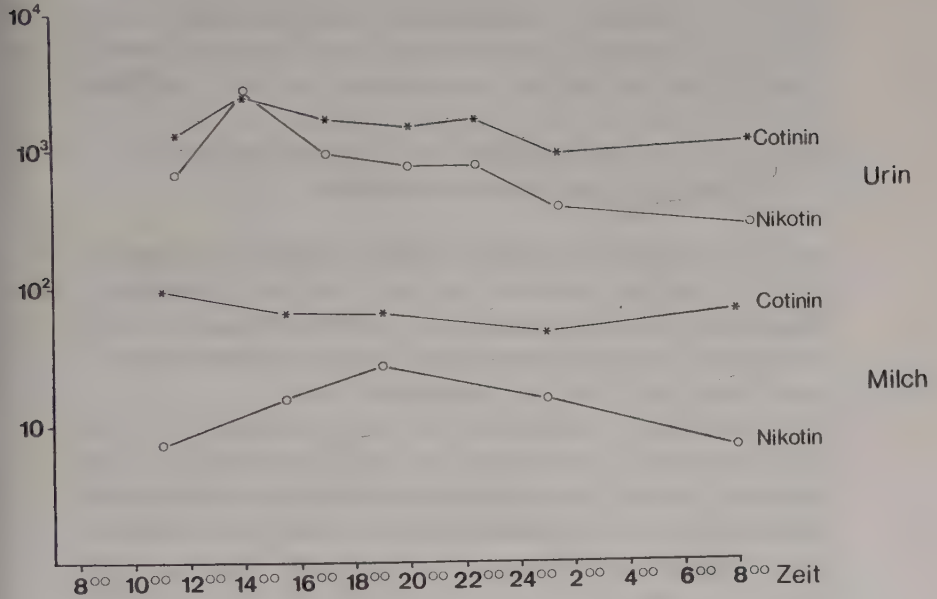


Abbildung 34: Vergleich zwischen den Brustmilch- und Urinausscheidungen von Nikotin bzw. Cotinin während einer 24h-Periode am Beispiel der Raucherin E.S. Gerauchte Zigarettenzahl : 29/d.

Aus der Abbildung 34 sowie den Tabellen 11 und 12 ergibt sich für den Vergleich der Brustmilch- und Urinausscheidung von Nikotin bzw. Cotinin:

1. Die mit der Brustmilch ausgeschiedenen Nikotinmengen waren sehr viel geringer als die mit dem Urin ausgeschiedenen. Insgesamt wurden von der untersuchten Raucherin während der 24h-Periode mit der Brustmilch 22 ug, mit dem Urin 1400 ug Nikotin ausgeschieden; d.h. die Brustmilchausscheidung betrug nur 1,5% der Urinausscheidung.
2. Die mit der Brustmilch ausgeschiedenen Cotininmengen waren ebenfalls geringer als die mit dem Urin ausgeschiedenen: Während der 24h wurden mit der Brustmilch 103 ug, mit dem Urin 2590 ug Cotinin ausgeschieden. Die Brustmilchausscheidung betrug somit 3,9% der Urinausscheidung.
3. Während der 24h-Periode waren bei der untersuchten Raucherin sowohl die mit der Brustmilch als auch die mit dem Urin ausgeschiedenen Cotininmengen größer als die entsprechenden Nikotinmengen.
4. Von einer Raucherin werden mit dem inhalierten Zigarettenrauch pro Zigarette ca. 1 mg Nikotin aufgenommen (ARMITAGE et al., 1975, BENOWITZ et al., 1982). Dies bedeutet, daß die Raucherin E.S. während der 24h ca. 29 mg Nikotin aufgenommen hatte. Vergleicht man diese aufgenommene Nikotinmenge mit den ausgeschiedenen Mengen, so wurden von der aufgenommenen Nikotinmenge mit dem Urin 4,8% als Nikotin und 8,9% als Cotinin ausgeschieden, während mit der Brustmilch 0,7⁰/_{oo} als Nikotin und 0,4% als Cotinin ausgeschieden wurden.

3.7 Nikotin- bzw. Cotininbelastung von Säuglingen, deren Mütter während der Stillperiode rauchen

In den vorherigen Kapiteln wurden die Faktoren untersucht, die die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Brustmilch einer stillenden Raucherin beeinflussen. In diesem Kapitel wurde die Nikotin- bzw. Cotininbelastung der gestillten Säuglinge untersucht.

Das Ausmaß der Nikotin- bzw. Cotininbelastung der gestillten Säuglinge wird im wesentlichen von zwei Parametern bestimmt:

1. Den mit der Milch zugeführten Nikotin- bzw. Cotininmengen.
2. Der Resorption des oral zugeführten Nikotins bzw. Cotinins in der Mundhöhle und im Magen-Darmtrakt der Säuglinge.

Zu 1. Die Bestimmung der mit der Brustmilch zugeführten Nikotin- bzw. Cotininmengen ergab sich aus den Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Brustmilch zum Zeitpunkt der Stillmahlzeiten und den pro Stillmahlzeiten getrunkenen Milchmengen. Diese pro Stillmahlzeit getrunkenen Milchmengen wurden bestimmt, indem die Säuglinge vor und nach dem Stillen gewogen wurden. Aus der Gewichtszunahme der Säuglinge ergab sich dann die getrunkene Milchmenge.

Zu 2. Über die Resorption von Nikotin- bzw. Cotinin in der Mundhöhle und im Magen-Darmtrakt von Säuglingen ist bisher nichts genaues bekannt. Aus ethischen Gründen ist auch eine genaue Messung der Resorption von Nikotin bzw. Cotinin nicht möglich.

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand von zwei Versuchsreihen versucht, die Nikotin- bzw. Cotininbelastungen von gestillten Säuglingen zu messen:

- a) In einer Versuchsreihe wurden von 8 Säuglingen nach einer Stillmahlzeit sowohl Blutproben als auch Urinproben gesammelt, und die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen bestimmt.
- b) In einer zweiten Versuchsreihe wurden von 4 Säuglingen die mit dem 24h-Sammelurin ausgeschiedenen Nikotin- bzw. Cotininmengen bestimmt.

Bei beiden Versuchsreihen wurden gleichzeitig die von den Säuglingen mit der Brustmilch getrunkenen Nikotin- bzw. Cotininmengen bestimmt.

3.7.1 Versuchsreihe: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum und im Urin gestillter Säuglinge

Zum Zeitpunkt dieser Versuchsreihe befanden sich Mutter und Kind nach der Geburt noch im Krankenhaus. Dies bedeutete, daß die Mütter ihre Zigaretten in einem abgesonderten Raucherzimmer rauchten, und somit ein passives Mitrauchen der Säuglinge nicht stattfand.

Den 8 untersuchten männlichen Säuglingen wurden mit Einverständnis der Mütter unmittelbar nach einer Stillmahlzeit Urin-sammelbeutel angelegt, und die von ihnen bis zur nächsten Stillmahlzeit ausgeschiedenen Urinmengen gesammelt. Parallel dazu wurden den Säuglingen 1,5 - 2,5h nach ihrer Stillmahlzeit ca. 800 μ l Blut aus der Kopfvene entnommen. In der Tabelle 13 sind die im Serum und im Urin gemessenen Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen angegeben.

Tabelle 13: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum und Urin der acht gestillten Säuglinge

Initialen	Gewicht kg	Alter d	Δt (Still- mahlzeit Blutent- nahme) h	Serumkonzentrationen ng/ml		Urinkonzentrationen ng/ml	
				Nikotin	Cotinin	Nikotin	Cotinin
A.B.	3.0	3	2.0	1.6	20	6.0	30
J.G.	2.7	6	2.0	0.2	15	4.2	10
B.L.	3.3	3	1.5	0.5	30	1.5	48
I.B.	3.2	3	2.25	0.5	20	2.3	20
I.S.	3.0	8	2.5	<0.2	18	0.5	26
K.B.	3.2	3	2.0	0.8	15	3.8	18
A.T.	3.4	4	2.25	0.4	10	3.6	28
M.P.	2.5	8	2.0	0.4	5	1.6	15

Betrachtet man die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum und im Urin der Säuglinge, so stellt man fest:

1. Bei 7 Säuglingen lagen die Nikotinkonzentrationen im Serum zwischen 0,2 - 1,6 ng/ml und damit nur knapp über der Nikotinnachweisgrenze der verwendeten GLC-Meßmethode, die bei 0,2 ng/ml lag (siehe Kapitel 3.1). Bei einem Säugling lag die Serumnikotinkonzentration unterhalb dieser Nachweisgrenze.
2. Die Cotininkonzentrationen im Serum der Säuglinge lagen oberhalb der Nachweisgrenze der GLC-Meßmethode von 5 ng/ml.
3. Sowohl die Nikotinkonzentrationen, als auch die Cotininkonzentrationen waren im Urin der 8 Säuglinge größer als die entsprechenden Serumkonzentrationen.

Zum Vergleich sind in der Tabelle 14 die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum und in der Brustmilch der 8 stillenden Mütter zum Zeitpunkt der Stillmahlzeiten angegeben.

Tabelle 14: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum und in der Brustmilch der stillenden Raucherinnen

Initialen	Δt (min) Letzte Zigarette- Probenentnahme	Nikotin (ng/ml) Serum	Nikotin (ng/ml) Milch	Cotin (ng/ml) Serum	Cotin (ng/ml) Milch
A.B.	30	16.0	34.0	62	63
J.G.	60	8.5	36.0	64	60
B.L.	45	8.0	42.0	140	105
I.B.	80	4.0	11.5	30	22
J.S.	30	8.2	42.5	93	58
K.B.	45	3.5	12.0	104	96
A.T.	20	19.0	48.0	250	140
M.P.	20	8.5	13.0	113	75

Es zeigt sich, daß:

1. die Nikotinkonzentration im Serum der Mütter 4 - 50 mal größer waren als die Nikotinkonzentrationen im Serum der gestillten Säuglinge.
2. Die Cotininkonzentrationen im Serum der Mütter 3 - 22 mal größer waren als die Cotininkonzentrationen im Serum der gestillten Säuglinge.

3.7.2 Versuchsreihe: Nikotin- bzw. Cotininurinausscheidungen
gestillter Säuglinge während 12h bzw. 24h-Perioden

4 stillende Raucherinnen (M.B., E.J., E.S. und E.K.) erklärten sich bereit, während einer 12h- bzw. 24h-Periode

1. von jeder Stillmahlzeit eine Milchprobe zu sammeln, und die von den Säuglingen getrunkenen Milchmengen zu notieren.
2. die von ihren Säuglingen ausgeschiedenen Urinmengen mit Hilfe von Urinsammelbeuteln quantitativ zu sammeln.

Um ein passives Mitrauchen der Säuglinge möglichst gering zu halten, wurden die Raucherinnen für die Dauer des Versuchs gebeten, in Anwesenheit ihrer Säuglinge nicht zu rauchen.

Die von den 4 männlichen Säuglingen während der 12h- bzw. 24h-Perioden getrunkenen und ausgeschiedenen Nikotin- bzw. Cotinindosen sind in den Tabellen 15 - 18 und den Abbildungen 35 - 38 angegeben.

Bei der Berechnung der mit der Brustmilch aufgenommenen Dosen wurden die Zeiträume betrachtet, die zwischen aufeinanderfolgenden Stillmahlzeiten lagen. Unmittelbar nach der ersten Stillmahlzeit einer 12h- bzw. 24h-Periode wurde den Säuglingen der erste Urinsammelbeutel angelegt. Um ein quantitatives Sammeln der Säuglingsurine zu sichern, wurden die Urinbeutel während der 12h- bzw. 24h-Perioden mehrmals gewechselt. Die Berechnungen der ausgeschiedenen Dosen beziehen sich jeweils auf die Zeiten, in dem ein Urinbeutel angelegt war.

Die Urinausscheidung des basischen Nikotins ist vom pH-Wert des Urins abhängig (MATSUKARA et al., 1978). Die pH-Werte der Säuglingsurine, sowie die errechneten Verhältnisse der ausgeschiedenen/aufgenommenen Nikotin- bzw. Cotinindosen sind in der Tabelle 19 angegeben.

Tabelle 15: Raucherin M.B. (31 Jahre, 55 kg, 20 Zig/d) Säugling (4 Wochen, 3950 g)

1) Mit der Brustmilch aufgenommene Nikotin- bzw. Cotinindosis

Uhrzeit	Milchmenge ml	Konzentration $\left[\frac{\text{ng}}{\text{ml}}\right]$		Dosis $[\text{ng}]$		Dosis $[\text{ng}/\text{kg}\cdot\text{h}]$	
		Nikotin	Cotin	Nikotin	Cotin	Nikotin	Cotin
7.10	200	5.0	80	1.0	16.0	51	820
12.00	180	68.0	96	12.2	17.3	1 564	2 190
14.00	70	52.0	114	3.6	7.9	264	579
17.30	100	75.0	168	7.5	16.8	961	2 126
Σ	550 ml			24.3 ug	58.0 ug		

2) Mit dem Urin ausgeschiedene Nikotin- bzw. Cotinindosis

	Urinmenge	Konzentration $\left[\frac{\text{ng}}{\text{ml}}\right]$		Dosis $[\text{ng}]$		Dosis $[\text{ng}/\text{kg}\cdot\text{h}]$	
		Nikotin	Cotin	Nikotin	Cotin	Nikotin	Cotin
7.10 - 9.30	23	0.9	24	21	552	2	56
9.30 - 11.40	35	0.4	20	14	700	2	88
11.30 - 12.30	15	1.2	24	18	360	5	91
12.30 - 14.15	45	1.2	30	54	1 350	8	195
14.15 - 17.30	35	2.3	22	80	770	6	87
17.30 - 19.30	40	1.8	20	72	800	9	101
Σ	193 ml			259 ng	4 532 ng		

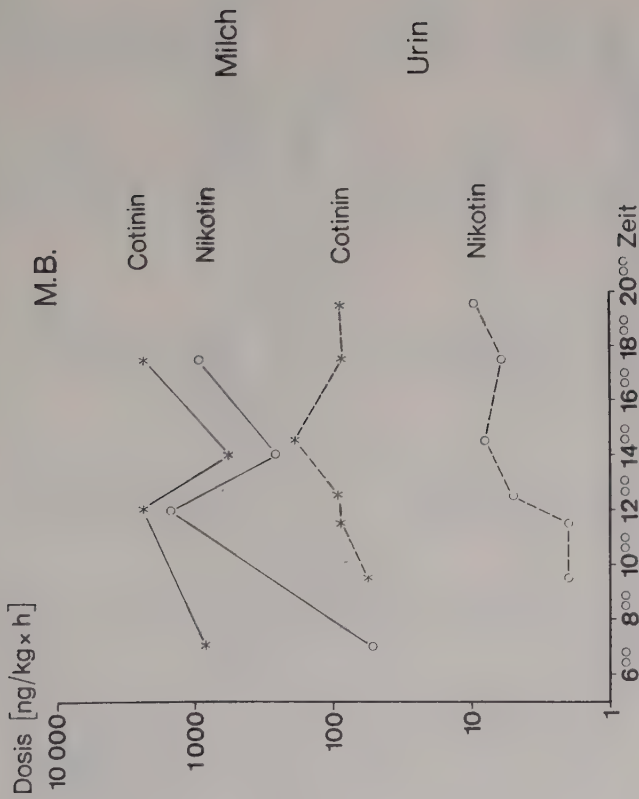


Abbildung 35: Säugling M.B.: Vergleich zwischen den mit der Brustmilch aufgenommenen und den mit dem Urin ausgeschiedenen Nikotin- bzw. Cotinindosen. Versuchszeitraum : 14 h.

Tabelle 16: Raucherin M.K. (32 Jahre, 52 kg, 26 Ztg/d) Säugling (1 Monat, 4600 g)

1) Mit der Brustmilch aufgenommene Nikotin- bzw. Cotinindosis

Uhrzeit	Milchmenge ml	Konzentration [ng/ml]		Dosis [ug]		Dosis [ng/kg·h]	
		Nikotin	Cotin	Nikotin	Cotin	Nikotin	Cotin
8.30	40	39.0	200	1.6	8	170	870
10.30	55	25.0	200	1.9	11	186	1 060
12.45	100	78.0	215	7.8	21	452	1 217
16.30	90	103.0	280	10.6	25	614	1 462
20.15	85	70.0	240	5.9	20	320	932
Σ	370 ml +80 g Tee			27.8 ug	85 ug		

2) Mit dem Urin ausgeschiedene Nikotin- bzw. Cotinindosis

Urinmenge	Konzentration [ng/ml]		Dosis [ng]		Dosis [ng/kg·h]	
	Nikotin	Cotin	Nikotin	Cotin	Nikotin	Cotin
8.30 - 10.30	30	1.2	36	1 680	4	182
10.30 - 12.45	35	1.3	49	2 100	5	202
12.45 - 16.30	50	2.4	120	3 400	7	328
16.30 - 20.15	55	3.5	192	3 740	11	316
20.15 - 1.00	60	3.4	204	5 220	9	239
Σ	230 ml		601 ng	16 140 ng		

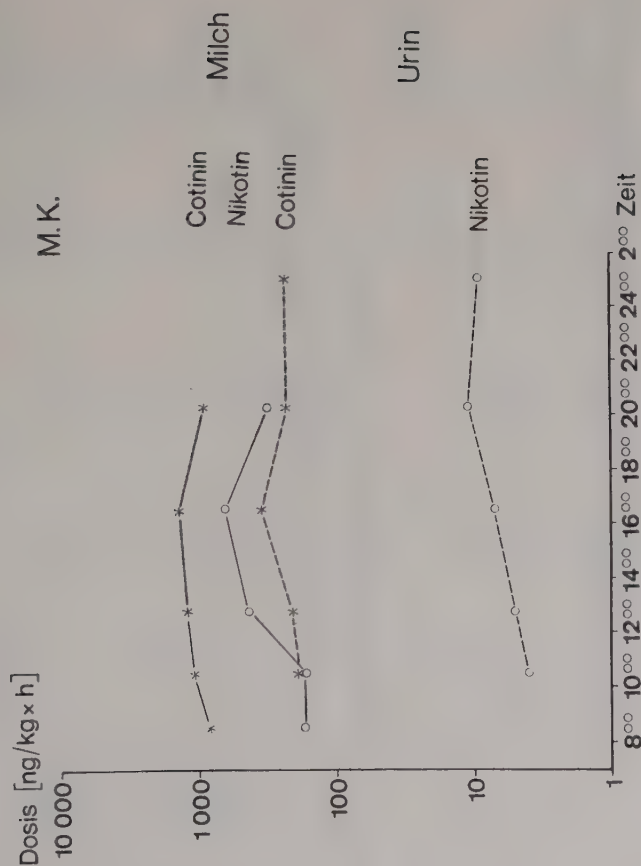


Abbildung 36: Säugling M.K.: Vergleich zwischen den mit der Brustmilch aufgenommenen und den mit dem Urin ausgeschiedenen Nikotin- bzw. Cotinindosen, Versuchszeitraum : 17 h.

Tabelle 17: Raucherin E.J. (22 Jahre, 71 kg, 12 Zig/d) Säugling (3 Wochen, 4000 g)

1) Mit der Brustmilch aufgenommene Nikotin- bzw. Cotinindosis

Uhrzeit	Milchmenge ml	Konzentration [ng/ml]		Dosis [ug]		Dosis [ng/kg·h]	
		Nikotin	Cotin	Nikotin	Cotin	Nikotin	Cotin
11.15	110	15.0	76	1.65	8.7	97	514
16.30	165	30.0	76	4.95	12.5	309	783
20.30	130	15.0	60	1.95	7.8	70	278
3.00	130	30.0	76	3.90	9.8	243	617
Σ	535 ml			12.55 ug	38.8 ug		

2) Mit dem Urin ausgeschiedene Nikotin- bzw. Cotinindosis

Urinmenge	Konzentration [ng/ml]		Dosis [ng]		Dosis [ng/kg·h]	
	Nikotin	Cotin	Nikotin	Cotin	Nikotin	Cotin
11.15 - 14.30	40	0.9	36	880	3	73
14.30 - 16.30	25	1.2	30	700	4	87
16.30 - 18.30	28	1.8	50	1 064	6	133
18.30 - 20.30	30	1.6	58	720	6	90
20.30 - 23.00	40	0.9	36	1 120	4	112
23.00 - 3.00	45	0.9	40	1 170	2	73
3.00 - 7.00	35	0.8	28	530	2	38
Σ	243 ml		277 ng	5 300 ng		

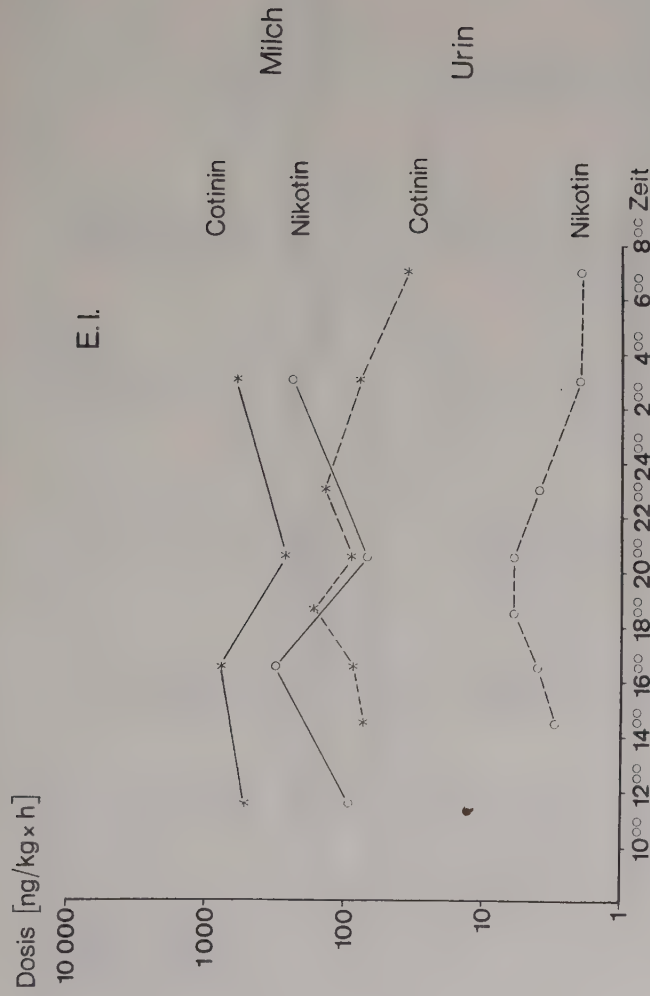


Abbildung 37: Säugling E.J.: Vergleich zwischen den mit der Brustmilch aufgenommenen und den mit dem Urin ausgeschiedenen Nikotin- bzw. Cotinindosen. Versuchszeitraum : 20 h.

Tabelle 18: Raucherin E.S. (36 Jahre, 75 kg, 21 Zig/d) Säugling (1.5 Monate, 4800 g)

1) Mit der Brustmilch aufgenommene Nikotin- bzw. Cotinindosis

Uhrzeit	Milchmenge ml	Konzentration [ng/ml]		Dosis [ug]		Dosis [ng/kg·h]	
		Nikotin	Cotin	Nikotin	Cotin	Nikotin	Cotin
11.00	170	15.0	130	2.5	22.1	126	1 086
15.30	100	41.0	208	4.1	0.8	260	1 320
19.00	110	50.0	260	5.5	28.6	203	1 059
1.00	110	70.0	210	7.0	21.0	220	666
8.00	150	20.0	200	3.0	30.0	222	2 222
Σ	630 ml			22.1 ug	102.5 ug		

2) Mit dem Urin ausgeschiedene Nikotin- bzw. Cotinindosis

Urinmenge	Konzentration [ng/ml]		Dosis [ng]		Dosis [ng/kg·h]	
	Nikotin	Cotin	Nikotin	Cotin	Nikotin	Cotin
11.00 - 14.00	40	1.0	40	640	3	47
14.00 - 15.30	15	1.0	15	300	44	888
15.00 - 18.00	45	2.0	90	3 150	8	280
18.00 - 19.00	15	2.0	30	1 050	7	233
19.00 - 22.00	40	0.7	28	1 600	2	118
22.00 - 1.00	30	1.0	30	1 200	2	288
1.00 - 8.00	80	2.5	200	4 160	6	132
8.00 - 10.00	30	1.0	30	1 200	3	125
Σ	295 ml		433 ng	13 200 ng		

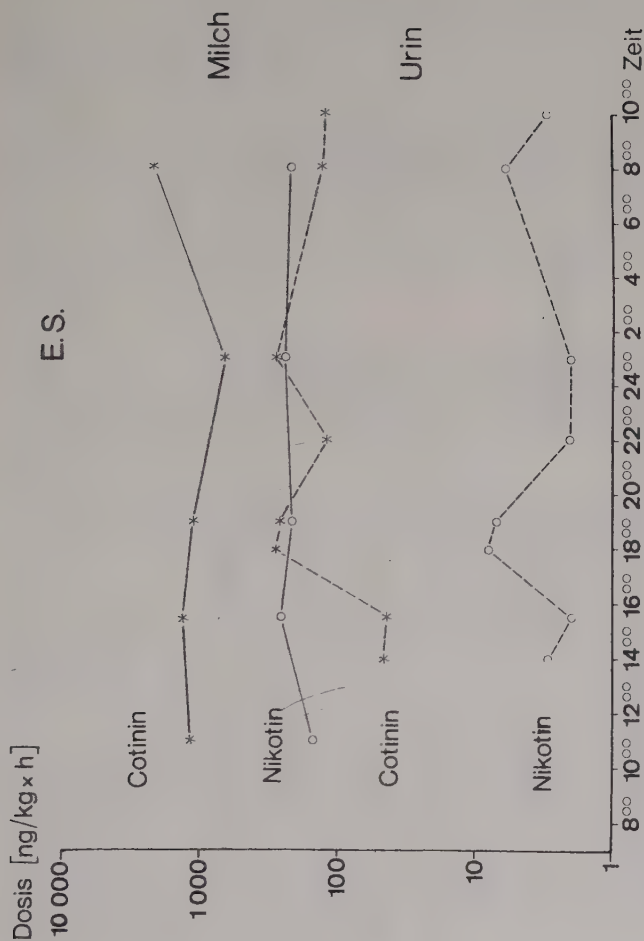


Abbildung 38: Säugling E.S.: Vergleich zwischen den mit der Brustmilch aufgenommenen und den mit dem Urin ausgeschiedenen Nikotin- bzw. Cotinindosen. Versuchszeitraum : 23 h.

Tabelle 19: Urin pH-Werte der gestillten Säuglinge und die Verhältnisse von ausgeschiedenen/ aufgenommenen Nikotin- bzw. Cotinindosen

Initialen	pH-Wert des Urins	Anteil des ionisierten Nikotins im Urin [%]	ausscheidene aufgenommene Nikotin	Dosis [%] Cotinin
M.B.	5.6 - 6.1	>90 %	1.0	7.7
E.J.	5.5 - 6.3	>90 %	2.2	16.1
E.S.	5.7 - 6.5	>90 %	1.9	10.8
M.K.	5.5 - 5.9	>90 %	1.4	18.9

Eine Abschätzung der Nikotin- bzw. Cotininbelastung der gestillten Säuglinge ergibt sich sowohl aus den mit der Brustmilch zugeführten als auch aus den im Urin ausgeschiedenen Nikotin- bzw. Cotinindosen.

Die mit der Brustmilch zugeführten Nikotin- bzw. Cotinindosen betrugen im einzelnen:

1. Je nach den Nikotinkonzentrationen in der Brustmilch und der vom Säugling getrunkenen Milchmenge schwankten die pro Stillmahlzeit zugeführten Nikotindosen zwischen 51-1564 ng/kg·h.
2. Die pro Stillmahlzeit zugeführten Cotinindosen schwankten zwischen 517-2190 ng/kg·h.
3. Bei allen 4 Raucherinnen und ihren gestillten Säuglingen waren morgens zum Zeitpunkt der ersten Stillmahlzeiten die zugeführten Nikotin- bzw. Cotinindosen am niedrigsten.
4. Die zugeführten Nikotin- bzw. Cotinindosen waren umso größer, je mehr Zig/d von den stillenden Müttern geraucht wurden.

Für die mit dem Urin ausgeschiedenen Nikotin- bzw. Cotinindosen ergab sich:

1. Die mit dem Urin ausgeschiedenen Nikotindosen schwankten zwischen 2-11 ng/kg h, die entsprechenden Cotinindosen zwischen 44-328 ng/kg h.
2. Während der untersuchten 12h- bzw. 24h-Perioden waren die ausgeschiedenen Nikotin- bzw. Cotinindosen morgens am niedrigsten.
3. 1,0 - 2,2% der mit der Brustmilch zugeführten Nikotindosen und 7,7 - 18,9% der entsprechenden Cotinindosen wurden mit dem Urin ausgeschieden.

Wie in der Tabelle 19 angegeben, schwankten die pH-Werte der Säuglingsurine innerhalb eines Bereichs von 5,5 - 6,5. Bei diesem pH-Wert liegt Nikotin im Urin zu mehr als 90% ionisiert vor. Die Nikotinausscheidung der gestillten Säuglinge ist somit mit der Nikotinausscheidung von Rauchern(-innen), deren Urin-pH ebenfalls im sauren Bereich ($\text{pH} < 6,5$) liegt, vergleichbar: Im Kapitel 3.6 wurden bei einer stillenden Raucherin (E.S.) während einer 24h-Periode die Brustmilch- und Urinausscheidungen von Nikotin bzw. Cotinin miteinander verglichen. Diese Raucherin sammelte zusätzlich den von ihrem Säugling während dieses Zeitraums ausgeschiedenen Urin, so daß die Nikotin- bzw. Cotininausscheidung des Säuglings ermittelbar war (siehe Tabelle 18).

Bei vergleichbarem Urin-pH von Mutter ($\text{pH} = 5,7 - 6,4$) und Säugling ($\text{pH} = 5,9 - 6,5$), betrug die Nikotinausscheidung der Mutter während der 24h-Periode 236-2624 ng/kg h und die des gestillten Säuglings 2-8 ng/kg h. Die Cotininausscheidung der Mutter betrug dabei 933-2581 ng/kg h, die des gestillten Säuglings 44-288 ng/kg h. In der Abbildung 39 sind zum Vergleich die einzelnen Urinausscheidungen der stillenden Mutter und des gestillten Säuglings während der 24h-Periode angegeben.

Bezogen auf das Körpergewicht beträgt während der 24h-Periode die Nikotinausscheidung des Säuglings ca. 0,5% und die Cotininausscheidung ca. 11% der mütterlichen Ausscheidung (siehe Tabellen 12 und 18).

Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen der Versuchsreihe 3.7.1 und 3.7.2, daß die Nikotinbelastung von Säuglingen, die die Milch von stillenden Raucherinnen trinken müssen, wesentlich geringer ist, als die Nikotinbelastung, der sich die stillenden Mütter durch ihren Zigarettenkonsum selbst aussetzen (siehe Diskussion).

4. Diskussion

Bei der Betrachtung von Schadstoffkonzentrationen in der Brustmilch von stillenden Frauen standen bisher die Schadstoffe im Vordergrund, die allgemein in unserer Umwelt vorkommen ("ecological drugs"). Erst in den letzten Jahren fanden auch die Schadstoffe zunehmendes Interesse, die infolge der individuellen Lebensweise der Stillenden in der Brustmilch vorhanden sind ("social drugs"). Beispiele für diese "social drugs" sind: Pharmaka, Alkohol und Tabak. Die Sonderrolle des Tabakkonsums als "social drug" besteht dabei darin, daß eine Stillende beim Inhalieren von Zigarettenrauch nicht nur einen Schadstoff, sondern eine sehr große Anzahl von Schadstoffen aufnimmt (SCHMELZ et al., 1975).

Zwei dieser Schadstoffe wurden in der vorliegenden Arbeit untersucht: Nikotin, und dessen quantitativen Hauptmetaboliten Cotinin.

In bezug auf die Aktualität des Themas ist es erstaunlich, wie wenig exakte Daten über die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Brustmilch stillender Raucherinnen existieren: Einmal gibt es Arbeiten, die ca. 50 Jahre alt sind (HATCHER, 1927, EMANUEL, 1931, THOMPSON, 1933, PERLMAN, 1942). Zum Zeitpunkt dieser Arbeiten gab es jedoch noch keine ausreichend exakten Methoden zur Bestimmung von Nikotinkonzentrationen. Es erfolgte vielmehr eine Abschätzung der Nikotinkonzentrationen anhand von physiologischen Reaktionen von Versuchstieren, denen entsprechende Brustmilchextrakte appliziert wurden. Bei der einzigen Arbeit neueren Datums, bei der die Nikotinkonzentrationen mit Hilfe analytischer Meßverfahren untersucht wurden, war die Zahl der untersuchten Milchproben mit 24 Proben jedoch zu klein, um definitive Aussagen über die Nikotinkonzentrationen in der Brustmilch von stillenden Raucherinnen und die Belastung der gestillten Säuglinge treffen zu können (FERGUSON et al., 1976).

Auf der anderen Seite spielt unter den stillenden Raucherinnen die Frage der Nikotinbelastung der gestillten Säuglinge eine große Rolle: Unter den Stillenden besteht die Befürchtung, daß sie, zu den vielen Giftstoffen, die heute "sowieso" in der Brustmilch sind, noch das Nikotin hinzufügen und ihre Kinder damit "vergiften". Diese Unsicherheit wird noch durch Artikel verstärkt, wonach Säuglinge Zeichen einer beginnenden Nikotinvergiftung zeigen würden, wenn die Mütter während der Stillperiode mehr als 5 - 10 Zig/d rauchen. Diese Berichte finden sich sowohl in medizinischen Zeitschriften (PLATZLER et al., 1982), als auch in den im Moment sehr beliebten Stillbüchern (LATHROP, 1981).

Um die Frage der Nikotin- bzw. Cotininbelastung der gestillten Säuglinge zu klären, wurden in dieser Arbeit (Kapitel 3.2 - 3.7) die Faktoren untersucht, die die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Brustmilch stillender Raucherinnen, und somit die Belastung der gestillten Säuglinge mit diesen beiden Schadstoffen, beeinflussen. Hierzu wurden von 75 Raucherinnen 334 Milch-, 44 Serum- bzw. 7 Urinproben und von 12 Säuglingen 8 Serum- bzw. 36 Urinproben untersucht.

Die Ergebnisse der einzelnen Kapitel werden in dieser Diskussion nochmals kurz zusammengefaßt, und die praktischen Konsequenzen dieser Ergebnisse im Zusammenhang mit den Arbeiten anderer Autoren diskutiert.

I. Übergang von Nikotin- bzw. Cotinin vom Serum in die Brustmilch stillender Raucherinnen

In dieser Arbeit wurden zum erstenmal die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen sowohl im Serum als auch in der Brustmilch stillender Raucherinnen bestimmt und miteinander verglichen.

Die Analyse von 44 Milch- und 44 Serumproben von 23 stillenden Raucherinnen ergab:

1. Zwischen den Nikotinkonzentrationen im Serum und in der Brustmilch bestand ein linearer Zusammenhang ($r = 0.70$), wobei die Nikotinkonzentrationen in der Brustmilch größer als im Serum waren: die Nikotinkonzentrationen im Serum der untersuchten Raucherinnen betrugen 1.0 bis 28.0 ng/ml und in der Brustmilch 2.0 - 62.0 ng/ml (siehe Abbildung 9).
2. Für Nikotin waren die Milch/Serum-Konzentrationsverhältnisse unabhängig vom Zeitpunkt der zuletzt gerauchten Zigarette. Der Mittelwert der Milch/Serum-Konzentrationsverhältnisse betrug 2.92 ± 1.09 (siehe Abbildung 11).
3. Zwischen den Cotininkonzentrationen im Serum und in der Brustmilch bestand ebenfalls ein linearer Zusammenhang ($r = 0.89$), wobei die Cotininkonzentrationen in der Brustmilch etwas niedriger waren als im Serum: die Cotininkonzentration im Serum der untersuchten Raucherinnen betrugen 16-330 ng/ml und in der Brustmilch 12-220 ng/ml (siehe Abbildung 10).
4. Für Cotinin waren die Milch/Serum-Konzentrationsverhältnisse ebenfalls unabhängig vom Zeitpunkt der zuletzt gerauchten Zigarette. Der Mittelwert der Milch/Serum-Konzentrationsverhältnisse betrug für Cotinin 0.78 ± 0.19 (siehe Abbildung 11).

In der Tabelle 1 der Einleitung wurden die Faktoren angegeben, die den Übergang einer Substanz vom Serum in die Brustmilch bestimmen.

Im Falle des Nikotins bedeutet dies:

1. Nikotin besitzt eine geringe Plasmaproteinbindung (4,9%) und eine gute Lipidlöslichkeit, so daß zwei wichtige Voraussetzungen für eine passive Diffusion von Nikotin vom Serum in die Brustmilch gegeben sind.

2. Nikotin ist eine basische Substanz ($pka_1 = 7.8$ und $pka_2 = 3.1$). Im Vergleich zum Serum-pH liegt der Brustmilch-pH bei niedrigeren Werten und schwankt über einen größeren Bereich: Während der Serum-pH normalerweise 7.40 ± 0.03 beträgt, geben HARRISON et al., 1970, für die Brustmilch einen pH-Bereich von 6.80 - 7.80 und ANSELL et al., 1977, einen pH-Bereich von 6.75 - 7.42 an. Als Mittelwerte der Brustmilch-pH's werden dabei: 7.29 ± 0.19 (HARRISON et al., 1970) bzw. 7.06 ± 0.16 (ANSELL et al., 1977) angegeben.

Dies bedeutet, daß aufgrund des niedrigeren pH-Werts die Konzentration des ionisierten Nikotins in der Brustmilch größer ist als im Serum. Bei gleicher Konzentration von nicht ionisiertem Nikotin in der Brustmilch und im Serum, ergibt sich somit in der Brustmilch eine größere Gesamtnikotinkonzentration (siehe Abbildung 39).

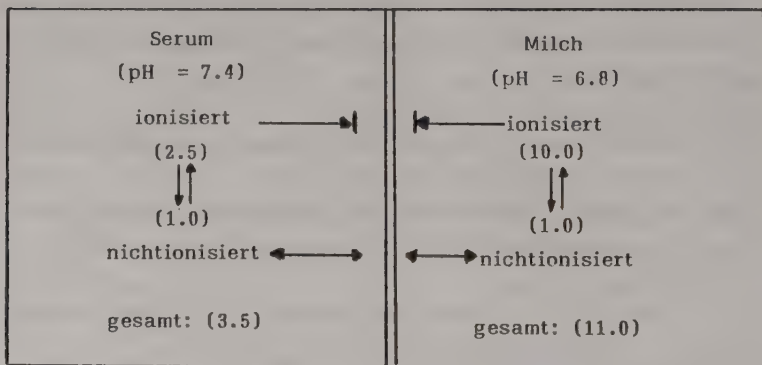


Abbildung 39: Milch/Serum-Konzentrationsverhältnis für Nikotin ($pka_1 = 7.8$) bei einem Serum-pH von 7.4 und einem Milch-pH von 6.8. Das nichtionisierte Nikotin diffundiert vom Serum in die Milch (und umgekehrt). Die Konzentration des ionisierten Nikotins ist im Serum 2.5 mal und in der Milch 10 mal größer als die des nichtionisierten Nikotins, so daß sich in der Milch eine größere Gesamtnikotinkonzentration ergibt: Milch/Serum = $11.0/3.5 = 3.13$.

Die Milch/Serum-Konzentrationsverhältnisse von Nikotin, die sich für einen Serum-pH von 7.40 und einen Brustmilch-pH-Bereich von 6.30 - 7.40 mit Hilfe der Henderson-Hasselbalchgleichung berechnen lassen, sind in der Tabelle 20 angegeben.

Tabelle 20: Errechnete Milch/Serum-Konzentrationsverhältnisse für Nikotin in Abhängigkeit vom pH-Wert der Brustmilch. Serum-pH = 7.40.

pH-Wert der Milch	Milch/Serum
6.3	9.28
6.4	7.43
6.5	5.95
6.6	4.78
6.7	3.84
6.8	3.13
6.9	2.54
7.0	2.07
7.1	1.71
7.2	1.41
7.3	1.18
7.4	1.00

Ein Vergleich des ermittelten Milch/Serum-Konzentrationsverhältnisses von 2.92 ± 1.09 mit den errechneten Konzentrationsverhältnissen, zeigt für die zu erwartenden pH-Werte der Milch eine gute Übereinstimmung.

Somit ist der pH-Wert der Brustmilch ein wichtiger Faktor, der bei vorgegebenen Nikotinkonzentrationen im Serum, die Nikotinkonzentration in der Brustmilch stillender Raucherinnen beeinflußt.

Die Milch/Serum-Konzentrationsverhältnisse von Cotinin lassen sich folgendermaßen erklären: Cotinin ist eine schwächere Base als Nikotin. Der pK_{a1} -Wert von Cotinin beträgt 4.5, d.h. Cotinin liegt sowohl im Serum als auch in der Brustmilch als nicht ionisiertes Molekül vor. Die pH-Differenz zwischen Brustmilch und Serum hat somit keinen Einfluß auf die Cotininkonzentration in der Brustmilch. Unter der Voraussetzung einer ungestörten passiven Diffusion von Cotinin vom Serum in die Brustmilch und umgekehrt, müßte ein Milch/Serum-Konzentrationsverhältnis von 1.0 resultieren. Aufgrund seiner Polarität ist die Diffusion von Cotinin über lipophile Zellmembranen eingeschränkt (siehe BECKETT et al. 1972), so daß die Cotininkonzentrationen in der Brustmilch niedriger als im Serum sind. Die im Vergleich zum Nikotin größere Polarität und somit schlechtere Lipidlöslichkeit von Cotinin zeigte sich schon bei der Extraktion von Nikotin bzw. Cotinin: Nikotin wurde mit dem unpolaren Lösungsmittel Diäthyläther extrahiert, während zur Extraktion von Cotinin das polarere Lösungsmittel Methylenchlorid benötigt wurde.

II. Halbwertszeiten von Nikotin bzw. Cotinin in der Brustmilch und im Serum stillender Raucherinnen

In dieser Arbeit wurden zum erstenmal die Halbwertszeiten von Nikotin bzw. Cotinin in der Brustmilch stillender Raucherinnen untersucht und mit den Serum-Halbwertszeiten verglichen.

Die Ermittlung der Halbwertszeiten von Nikotin bzw. Cotinin in der Brustmilch und im Serum ergaben:

1. Bei 5 untersuchten Raucherinnen hatten die Halbwertszeiten von Nikotin in der Brustmilch und im Serum die gleiche Größenordnung: Die mittlere Nikotinhaltswertszeit in der Brustmilch betrug $\bar{t}_{1/2} = (94 \pm 23)$ min und im Serum $\bar{t}_{1/2} = (81 \pm 9)$ min.

2. Bei insgesamt 9 untersuchten Raucherinnen wurde eine Nikotinhaltzeit in der Brustmilch von $\overline{t_{1/2}} = (89 \pm 20)$ min ermittelt (siehe Abbildung 18 und Tabelle 4).
3. Die Cotininkonzentrationen blieben während der vierstündigen Zigarettenabstinenz sowohl im Serum als auch in der Brustmilch der stillenden Raucherinnen nahezu konstant, so daß eine exakte Bestimmung der Halbwertszeiten von Cotinin im Serum oder der Brustmilch nicht möglich war (siehe Tabelle 4).

Der ermittelte Nikotinkonzentrationsverlauf im Serum der 5 Raucherinnen entspricht den in der Literatur angegebenen Verläufen. Zum Vergleich ist in der Abbildung 40 der Nikotinkonzentrationsverlauf im Serum von Rauchern(-innen) während und nach dem Rauchen einer Zigarette schematisch abgebildet.

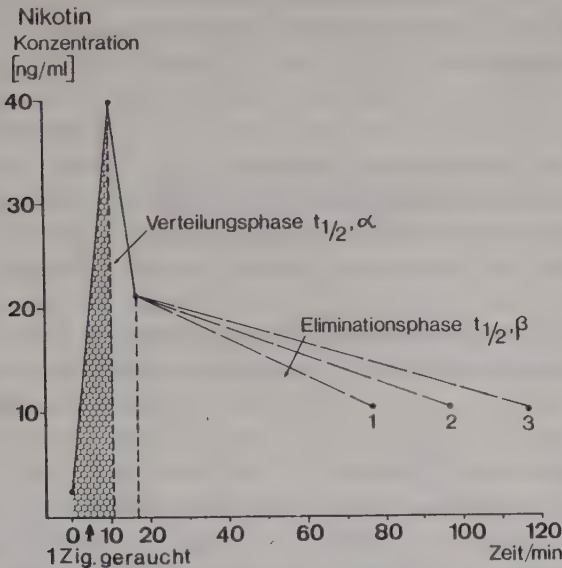


Abbildung 40: Schematischer Verlauf der Nikotinkonzentrationen im Serum einer Raucherin während und nach dem Rauchen einer Zigarette. Den Kurven 1, 2 und 3 in der Eliminationsphase entsprechen Nikotinhaltzeiten von $t_{1/2,\beta} = 60, 80$ und 100 min. Nach ARMITAGE et al. 1975, RUSSEL et al. 1978 und BENOWITZ et al. 1982.

Aufgrund des schnellen Übertritts von Nikotin vom inhalierten Zigarettenrauch in die Blutbahn der Raucher werden unmittelbar nach dem Rauchen einer Zigarette die höchsten Serumspiegel gemessen. Die Höhe dieser initialen Konzentrationsanstiege wird durch die individuellen Rauchgewohnheiten der Raucher, wie Inhalationstiefe und Anzahl der Züge pro Zigarette, beeinflusst. Die in der Literatur angegebenen Konzentrationsanstiege liegen im Bereich von 5-40 ng/ml. Der Abfall der Nikotinkonzentration erfolgt biphasisch: Einer schnellen Verteilungsphase ($t_{1/2,\alpha}$ ca. 10 min) folgt eine langsamere Eliminationsphase ($t_{1/2,\beta}$). Die Dauer dieser Eliminationsphase ist individuell verschieden und u.a. vom Ausmaß der vorherigen Nikotinbelastung des Rauchers abhängig: wird eine Zigarette nach längerer Tabakabstinenz (ca. 24h) geraucht, so beträgt nach ROSENBERG et al., 1980, die Halbwertszeit in der Eliminationsphase $\bar{t}_{1/2,\beta} = (52 \pm 5)$ min. Bei ununterbrochenem Tabakkonsum beträgt nach BENOWITZ et al., 1982, die Halbwertszeit in der Eliminationsphase $\bar{t}_{1/2,\beta} = (119 \pm 44)$ min.

Bei den 5 untersuchten Raucherinnen lagen zwischen letzter Zigarette und Versuchsbeginn mindestens 15 min, damit gewährleistet war, daß die erste Milch- und Serumprobe in der Eliminationsphase der Raucherinnen gesammelt wurden.

Ein Vergleich der ermittelten mittleren Nikotinhalfwertzeit im Serum der 5 Raucherinnen von $\bar{t}_{1/2} = (81 \pm 9)$ min mit den in der Literatur angegebenen zeigt eine gute Übereinstimmung.

In dieser Arbeit wurden zum erstenmal die Verläufe der Nikotinkonzentrationen in der Brustmilch von stillenden Raucherinnen beim Rauchen einer Zigarette und während einer vierstündigen Zigarettenabstinenz untersucht:

Am Beispiel der Raucherin M.J. (siehe Abb. 15) wurde deutlich, daß Nikotin schnell vom Serum in die Brustmilch diffundiert: die Nikotinkonzentrationen stiegen im Serum und in der Brustmilch der Raucherin M.J. beim Rauchen einer Zigarette gleichzeitig an. Während der vierstündigen Zigarettenabstinenz der fünf Raucherinnen zeigten die Nikotinkonzentrationen in der Brustmilch und

im Serum einen ähnlichen Verlauf, wobei die Konzentrationen in der Brustmilch größer waren als im Serum. Dies läßt, beim Absinken der Serumkonzentrationen, auf eine Rückdiffusion des Nikotins von der Brustmilch ins Serum schließen.

Der schnelle Übertritt von Nikotin vom Serum in die Brustmilch und die mittlere Nikotin-Halbwertszeit von $T_{1/2} = (89 \pm 20)$ min in der Brustmilch der Raucherinnen, ergibt für Frauen, die während ihrer Stillperiode nicht aufhören können zu rauchen, den praktischen Rat, ihre Zigaretten möglichst nach dem Stillen ihres Säuglings zu rauchen, damit bis zur nächsten Stillmahlzeit die Nikotinkonzentrationen in der Brustmilch wieder abgesunken sind.

Neben dem pH-Wert der Brustmilch ist somit der Zeitpunkt der letzten Zigarette vor einer Stillmahlzeit ein weiterer Faktor, der die Nikotinkonzentrationen in der Brustmilch beeinflußt. Der zweite Faktor unterscheidet sich vom ersten dadurch, daß er von den Rauchgewohnheiten der Raucherinnen abhängig und somit beeinflusbar ist.

III. Einfluß des Zigarettenkonsums auf die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Brustmilch stillender Raucherinnen

Für den Zusammenhang zwischen Zigarettenkonsum und Nikotinkonzentrationen in der Brustmilch stillender Raucherinnen ergab sich folgendes:

1. In 239 untersuchten Milchproben von 67 Raucherinnen wurden Nikotinkonzentrationen zwischen 0.5 - 120 ng/ml gemessen.
2. Zum Zeitpunkt der einzelnen Stillmahlzeiten werden die Nikotinkonzentrationen in der Brustmilch einer stillenden Raucherin weniger durch die Gesamtzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten, als durch die individuellen Rauchgewohnheiten

bestimmt. Diese individuellen Rauchgewohnheiten werden durch die unmittelbar vor einer Stillmahlzeit gerauchten Zigarettenzahl, dem Zeitpunkt der letzten Zigarette vor einer Stillmahlzeit und die Inhalationstiefe charakterisiert. Die Nikotinkonzentrationen sind dabei umso größer, je mehr Zigaretten vor einer Stillmahlzeit geraucht werden, und je kürzer der zeitliche Abstand zwischen zuletzt gerauchter Zigarette und nachfolgender Stillmahlzeit ist.

Somit können Raucherinnen, trotz unterschiedlichem Zigarettenkonsum/d zu bestimmten Stillmahlzeiten vergleichbare Nikotinkonzentrationen in ihrer Brustmilch haben.

3. Der Einfluß der von den Stillenden pro Tag gerauchten Zigarettenanzahl wird erst dann deutlich, wenn die Milchproben von sämtlichen Stillmahlzeiten einer 24h-Periode untersucht, und mit der zwischen den Stillmahlzeiten gerauchten Zigarettenanzahl verglichen werden:

Je größer die Gesamtzahl, der von einer stillenden Raucherin gerauchten Zigaretten ist, desto mehr Zigaretten werden von ihr zwischen den einzelnen Stillmahlzeiten geraucht, und desto kürzer werden die zeitlichen Abstände zwischen zuletzt gerauchten Zigarette und nachfolgender Stillmahlzeit (siehe Abb. 25-32).

Folglich ist die Wahrscheinlichkeit, zu allen Stillmahlzeiten einer 24h-Periode hohe Nikotinkonzentrationen zu messen, bei Raucherinnen, die 21-40 Zig/d rauchen größer, als bei Raucherinnen, die 1-10 Zig/d rauchen.

4. Dies bedeutet, daß bei stillenden Raucherinnen die Nikotinbelastung der gestillten Säuglinge nur verglichen werden kann, wenn nicht einzelne, sondern mehrere aufeinanderfolgende Stillmahlzeiten (z.B. einer 24h-Periode) betrachtet werden.

5. Während einer 24h-Periode zeigen die Nikotinkonzentrationen in der Brustmilch von stillenden Raucherinnen eine Tag/Nacht-Rhythmik: Zum Zeitpunkt der ersten Stillmahlzeiten eines Tages (3.00 bis 8.00 Uhr) sind die Nikotinkonzentrationen am niedrigsten, steigen im Verlauf des Tages an und fallen nachts (ab 23.00 bis 1.00 Uhr) wieder ab. Tagsüber sind die Nikotinkonzentrationen nicht konstant, sondern schwanken in einem individuellen Bereich.

Für den Zusammenhang zwischen dem Zigarettenkonsum und den Cotininkonzentrationen in der Brustmilch stillender Raucherinnen ergab sich folgendes:

1. In den untersuchten 239 Milchproben schwankten die gemessenen Cotininkonzentrationen zwischen 12-395 ng/ml.
 2. Bei den einzelnen Raucherinnen sind die Cotininkonzentrationen in der Brustmilch größer, und die Konzentrationsverläufe während einer 24h-Periode konstanter, als die entsprechenden Nikotinkonzentrationen.
 3. Die Cotininkonzentrationen in der Brustmilch stillender Raucherinnen sind umso größer, je mehr Zigaretten/d von den Raucherinnen geraucht werden. Dabei überschneiden sich die in den Gruppen I (1-10 Zig/d) - III (21-40 Zig/d) gemessenen Cotininkonzentrationen, so daß aufgrund der Cotininkonzentrationen in ihrer Brustmilch eine Zuordnung der Raucherin zu einer der 3 Gruppen nicht möglich ist. Die Unterschiede der Cotininkonzentrationen in der Gruppe I (14-132 ng/ml) und in der Gruppe III (112-395 ng/ml) sind jedoch so groß, daß die Cotininkonzentrationsmessung in der Brustmilch eine Einteilung der Raucherinnen in "schwächere" und "stärkere" Raucherinnen möglich macht (siehe Abb. 33).
- In der Literatur erfolgt die Einteilung von Raucher(-innen) in "schwächere" und "stärkere" Raucher(-innen) nach der pro Tag gerauchten Zigarettenanzahl: "schwächere" Raucher(-in-

nen) rauchen bis zu 10 Zig/d, "stärkere" über 10 Zig/d.

Nimmt man die maximalen Cotininkonzentrationen, die in der Gruppe I (1-10 Zig/d) gemessen wurden, als Richtwert, so liegen die Cotininkonzentrationen bei "schwächeren" Raucherinnen unterhalb des Bereichs von 120-140 ng/ml, und bei "stärkeren" Raucherinnen oberhalb dieses Bereichs. Bei dieser Einteilung können auch Raucherinnen, die 10-20 Zig/d rauchen, zur Gruppe der "schwächeren" Raucherinnen gehören (siehe Tabelle 7 und Abbildung 33).

Eine Einteilung der Raucherinnen anhand der Cotininspiegel in ihrer Brustmilch erscheint sinnvoller, als eine Einteilung aufgrund der pro Tag gerauchten Zigarettenanzahl: Cotinin ist der quantitativ wichtigste Metabolit des Nikotins und aufgrund seiner langen Halbwertszeit (20-30h) ein Parameter für die von den Raucherinnen über einen großen Zeitraum aufgenommenen Nikotinmengen.

Die in dieser Arbeit im Serum und in der Brustmilch stillender Raucherinnen gemessenen Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen werden in der Tabelle 21a-c den in der Literatur angegebenen Werten gegenübergestellt. Die wichtigsten Meßmethoden zur Bestimmung der Nikotin- und Cotininkonzentrationen sind die Gas-Flüssigkeits-Chromatographie (GLC) und der Radioimmunoassay (RIA). Bei einem direkten Vergleich der beiden Verfahren konnten GRITZ et al., 1982, zeigen, daß bei der Nikotin- und Cotininmessung:

1. Die GLC empfindlicher als der RIA ist.
2. Infolge immunologischer Kreuzreaktionen mit anderen Nikotin-metaboliten beim RIA erhöhte Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen gemessen werden.

Tabelle 21a: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum von

Raucher(-innen). Literaturübersicht und eigene
Messungen

Nikotin ng/ml	Cotinin ng/ml	Versuchsbedingungen Probandenzahl, Zeitpunkt der Probengewinnung, Zahl der Zig/d. Meßmethode	Autor
5 - 64	-	6 Probanden, 10 min. nach Rauchen 1 Zig. GLC-Meß- methode	Schievelbein 1968
9 - 37	-	9 Probanden, 10-20 Zig/d. GLC-Meßmethode	Burrows 1971
12 - 44	-	5 Proben, 30 min nach letzter Zigarette, davor un- begrenzt Rauchen. GLC- Meßmethode	Isaac 1972
-	170-260	2 Probanden, 20-40 Zig/d. RIA-Methode	Langone 1973
10 - 40	100-200	8 Probanden, 1 Zig, davor unbegrenzt Rauchen. GLC-Meßmethode	Dumas 1975
5 - 30	-	4 Probanden, 1 Zig GLC-Meßmethode	Falkman 1975
15 - 41	1- 10 (Anstieg pro Zig.)	8 Probanden, 1 Zig nach 12h-Zigarettenabstinez. Radiochemische Methode	Armitage 1975
10 - 30	10-600	23 Probanden, 1 h, nach unbegrenzt Rauchen. RIA-Methode	Langone 1975
10 - 38	-	10 Probanden, 1 Zig nach unbegrenzt Rauchen, GLC-Meßmethode	Russell 1975
7 - 66	-	7 Probanden, 12 h nach unbegrenzt Rauchen. Rauchten Zigarillos. Radio- chemische Methode.	Armitage 1977

Fortsetzung Tabelle 21a:

Nikotin ng/ml	Cotinin ng/ml	Versuchsbedingungen	Autor
10-15	-	12 Probanden, 1 Zig, GLC-Methode	Ashton 1979
$\frac{4-72}{(\bar{x}=30)}$	-	330 Probanden, 1 Zig, zuvor unbegrenztes Rauchen. GLC-Methode	Russell 1980
2-50	1-30 (Anstieg pro Zig.)	1 Proband, 1 Zig. nach 14-tägiger Rauchabstinenz, GLC-Meßmethode	Feyerabend 1980
-	20-500	240 Probanden, Unbegrenztes Rauchen. GLC-Meßmethode	Rickert 1981
5-100	-	12 Probanden. 30 Zig/d Kontrolliertes Rauchen. GLC-Meßmethode	Benowitz 1982
1- 28	16-330	23 Probanden. 44 Messungen Zuvor unbegrenztes Rauchen letzte Zigarette: mindestens 15 min davor. GLC-Methode	Eigene Ergebnisse

Tabelle 21b: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der
Brustmilch stillender Raucherinnen

Nikotin ng/ml	Cotin ng/ml	Versuchsbedingungen Probandenzahl, Zeitpunkt der Probengewinnung. Zahl der Zig/d. Meßmethode	Autor
20-512	-	24 Milchproben von 9 Raucherinnen nach unbegrenztem Rauchen. 10-30 Zig/d. Einzige Arbeit, bei der mit analytischem Meßverfahren Nikotinkonzentrationen gemessen wurden. GLC-Methode.	Ferguson 1976
0.5-120	12-395	334 Milchproben. 75 Raucherinnen. Unbegrenztes Rauchen. 5-40 Zig/d. GLC-Meßmethode	Eigene Messung

Tabelle 21c: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum
und im Brustdrüsensekret nicht-stillender Raucherinnen

Nikotin ng/ml	Cotin ng/ml	Versuchsbedingungen Probandenzahl, Zeitpunkt der Probengewinnung. Zahl der Zig/d. Meßmethode	Autor
46-195	-	3 Raucherinnen. 15 min nach 1 Zig. Zuvor unbegrenztes Rauchen. GLC-MS-Meßmethode	Petrakis 1978
		5 Raucherinnen, gleichzeitige Meßung der Konzentrationen im	Hill 1980
31-50	288-426	Plasma bzw.	
20-56	111-271	Brustdrüsensekret RIA-Meßmethode	

Zu 21a) Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum von Rauchern(-innen)

Wie die Tabelle 21a zeigt, lagen die in der Literatur angegebenen Nikotinkonzentrationen in einem Bereich von 2-100 ng/ml, wobei in den meisten Arbeiten Konzentrationen zwischen 5-40 ng/ml gemessen wurden. Die in dieser Arbeit gemessenen Nikotinkonzentrationen (1.0-28.0 ng/ml) lagen somit innerhalb des in der Literatur angegebenen Bereiches.

Die Größe der Nikotinkonzentrationen im Serum von Rauchern(-innen) wird bestimmt von:

- α) der pro Zigarette mit dem Zigarettenrauch inhalierten Nikotinmenge
- β) der Halbwertszeit von Nikotin im Serum von Rauchern
- f) der Tendenz von Rauchern, ihre Nikotinaufnahme selbst zu regulieren.

Zu α) Das Ausmaß des initialen Anstiegs der Nikotinkonzentrationen im Serum von Rauchern nach dem Rauchen einer Zigarette (siehe Abbildung 40), wird durch die vom Raucher aus dem Rauch resorbierte Nikotinmenge bestimmt.

Es ist schwierig, dabei die exakte Nikotinmenge zu bestimmen. Versuche von ARMITAGE et al., 1975, ROSENBERG et al., 1981 und BENOWITZ et al., 1982, machten deutlich, daß Raucher (-innen) beim Inhalieren ca. 0.5-2 mg Nikotin/Zigarette aufnehmen. Die genaue Nikotinmenge wird vor allem von der Inhalations-tiefe und der Zahl der Züge, und weniger durch den Nikotinhalt der Zigarette (RUSSELL et al., 1980) bestimmt. Wichtig ist, daß die Nikotindosis von 2 mg/Zigarette auch von den stärksten Rauchern kaum überschritten wird. Diese Dosis hat, bei einem Körpergewicht von 60-70 kg, einen initialen Nikotinkonzentrationsanstieg im Serum um 20-40 ng/ml zur Folge.

Zu β) Aufgrund der kurzen Serum-Halbwertszeit von Nikotin ($t_{1/2} \approx 80-100$ min) und dem Einfluß der individuellen Rauchgewohnheiten, findet man bei einer einmaligen Bestimmung der Serumkonzentrationen keinen Zusammenhang zwischen dem täglichen Zigarettenkonsum von Rauchern(-innen) und den Nikotinkonzentrationen in ihrem Serum. RUSSELL et al., 1980, fanden bei 330 Raucher(-innen) für einen "linearen" Zusammenhang zwischen täglichem Zigarettenkonsum und Nikotinkonzentrationen im Serum nur einen Korrelationskoeffizienten von 0.19.

Der Einfluß des täglichen Zigarettenkonsums auf die Nikotinkonzentrationen im Serum zeigt sich, erst dann, wenn im Verlaufe einer längeren Periode (z.B. 24h) die Nikotinkonzentrationen mehrmals bestimmt werden. Raucher(-innen), die 1 Zig/h rauchen, zeigen im Serum den in der Abbildung 41a schematisch dargestellten Verlauf der Nikotinkonzentrationen mit periodisch wiederkehrendem Anstieg und Abfall. Bei diesem Konzentrationsverlauf ist der Zeitpunkt der Messung für die Größe der Nikotinkonzentrationen im Serum sehr wichtig.

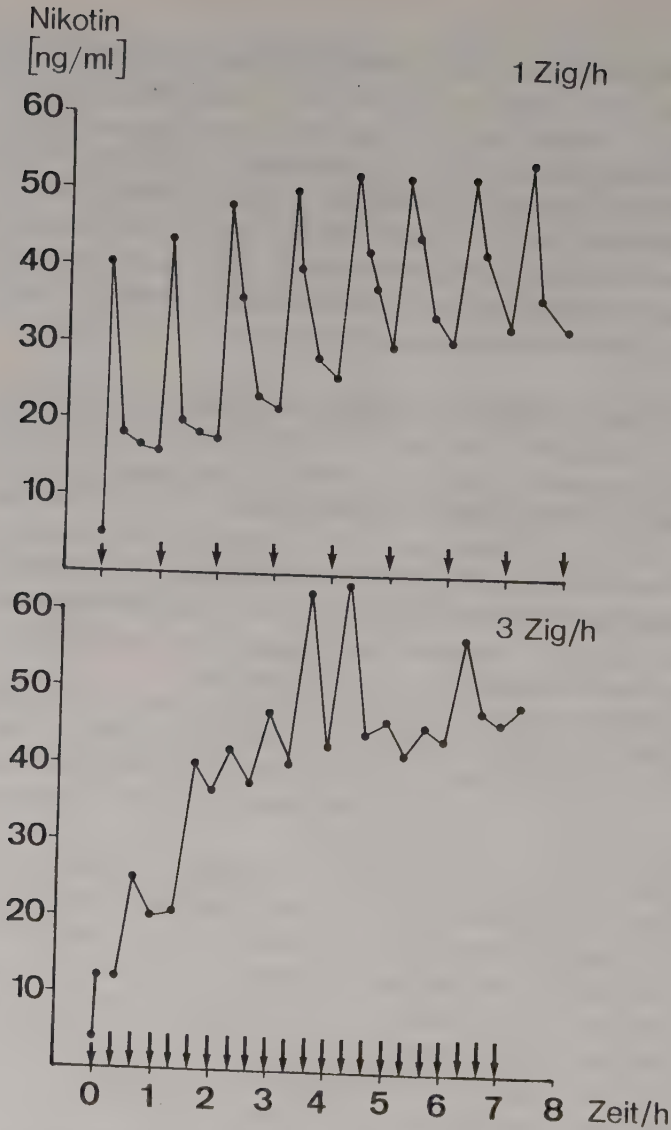


Abb. 41 a+b: Verlauf der Nikotinkonzentrationen im Serum von Rauchern, die 1 Zig/h bzw. 3 Zig/h rauchen. Jeder Pfeil entspricht einer gerauchten Zigarette. Nach RUSSELL und FEYERABEND, 1978.

Raucher, die 2 und mehr Zigaretten/h rauchen (siehe Abbildung 41b), zeigen dagegen im Serum konstantere Nikotinspiegel. So zeigten die Versuche von RUSSELL und FEYERABEND, 1978, und BENOWITZ et al., 1982, daß sich bei Rauchern, die über einen Zeitraum von 7h (RUSSELL) bzw. 15h (BENOWITZ) 2-3 Zig/h rauchten, im Serum konstante Nikotinspiegel aufbauten, die je nach den Rauchgewohnheiten der Raucher im Bereich von 40-100 ng/ml lagen.

Zu r)

Versuche von HILL et al., 1978, ASHTON et al., 1979 und RUSSELL et al., 1980, zeigten, daß Raucher individuell bestrebt sind, die Nikotinmenge, die sie beim Rauchen einer Zigarette aufnehmen, konstant zu halten. So blieben sowohl die Nikotinspiegel im Serum, als auch die Urinausscheidung von Rauchern(-innen) konstant, wenn diese, abweichend von ihren üblicherweise gerauchten Zigarettentypen, Zigaretten mit niedrigerem bzw. höheren Nikotingehalt rauchten.

Der Vergleich zwischen den in der Literatur angegebenen Cotininkonzentrationen im Serum von Rauchern mit den in dieser Arbeit gemessenen Cotininkonzentrationen zeigt eine gute Übereinstimmung.

Die große Halbwertszeit von Cotinin im Serum ($t_{1/2} = 20-30h$) läßt vermuten, daß Cotinin einen guten Parameter der gesamten Nikotinbelastung von Rauchern(-innen) darstellt.

Die Schwierigkeit liegt darin, daß die tatsächliche Nikotinbelastung von Rauchern(-innen) nicht exakt zu messen ist: Der Nikotingehalt der gerauchten Zigaretten ist kein Parameter der aufgenommenen Nikotinmengen (RUSSELL et al., 1980) und korreliert auch nicht mit den Cotininkonzentrationen (LANGONE et al., 1975). Die Zahl der pro Tag gerauchten Zigaretten ist aufgrund der individuellen Rauchgewohnheiten nur ein qualitatives Maß der aufgenommenen Nikotinmengen: RICKERT et al., 1981, fanden

bei 75 Raucherinnen zwischen den Cotininkonzentrationen im Serum und dem täglichen Zigarettenkonsum wohl einen statistisch signifikanten Zusammenhang, jedoch betrug der Korrelationskoeffizient nur 0.34.

Zu 2lb) Brustmilchkonzentrationen von Nikotin und Cotinin

Ein Vergleich der Nikotinkonzentrationen in der Brustmilch stillender Raucherinnen ist nur mit der Arbeit von FERGUSON et al., 1976, möglich, da diese die einzige Arbeit darstellt, bei der die Nikotinkonzentrationen mit einer exakten Methode gemessen wurden. Von den 28 Milchproben, die FERGUSON et al., 1976, untersuchten, lagen von 26 Milchproben die Nikotinkonzentrationen in dem in dieser Arbeit gemessenen Nikotinkonzentrationsbereich von 0.5-120 ng/ml. In 2 Milchproben einer Raucherin wurden von FERGUSON et al. mit 277 bzw. 512 ng/ml sehr viel höhere Nikotinkonzentrationen gemessen. Als Erklärung für diese beiden Extremwerte bieten sich zwei Möglichkeiten an:

1. Die Milchproben wurden von der Raucherin unmittelbar nach dem Rauchen mehrerer Zigaretten gewonnen, so daß im Serum hohe initiale Nikotinspiegel (70-100 ng/ml) vorlagen. Bei gleichzeitig niedrigem pH-Wert in der Brustmilch (pH = 6.5, mit einem Milch/Serum-Konzentrationsverhältnis von 5.95, siehe Tabelle 20), sind Nikotinspiegel zwischen 400-500 ng/ml möglich.
2. Die Milchproben wurden von der Raucherin beim Sammeln mit Nikotin kontaminiert. Als Kontaminationsquellen kommen dabei sowohl der Zigarettenrauch in der Zimmerluft, als auch das Berühren der Brustwarzen bzw. des Sammelgefäßes mit nikotinkontaminierten Fingern (vom Zigarettenrauchen) in Frage.

Der Vergleich zwischen den in dieser Arbeit untersuchten Nikotinkonzentrationen in der Brustmilch von stillenden Raucherinnen mit den in der Literatur beschriebenen Serumkonzentrationen

ergibt:

- 1) Einmalige Bestimmungen der Nikotinkonzentrationen im Serum bzw. in der Brustmilch von Raucherinnen ergeben keinen Zusammenhang mit der von den Raucherinnen gerauchten Zigarettenanzahl/d.
- 2) Erst mehrere Bestimmungen der Serum- bzw. Brustmilchkonzentrationen während einer längeren, zusammenhängenden Periode (z.B. 12h) zeigen einen Zusammenhang zwischen Zigarettenkonsum und Höhe der Nikotinspiegel: je mehr Zigaretten/d geraucht werden, desto konstanter und größer sind die Nikotinkonzentrationen im Serum und in der Brustmilch.
- 3) Die in dieser Arbeit gefundene circadiane Rhythmik der Nikotinkonzentration in der Brustmilch stillender Raucherinnen entspricht der vor kurzem von BENOWITZ et al., 1982, beschriebenen circadianen Rhythmik der Serumnikotinkonzentration von Rauchern(-innen). BENOWITZ et al., 1982, fanden bei 12 Rauchern(-innen), die unter kontrollierten Bedingungen 30 Zig/d rauchten, morgens (6.00 bis 8.00 Uhr) eine mittlere Nikotinkonzentration im Serum von 2-4 ng/ml. Je nach Rauchgewohnheiten der Probanden, stiegen ab 8.00 Uhr die Nikotinkonzentrationen auf das 5 bis 10-fache der morgendlichen Werte an. Nachts, ca. ab 24.00 Uhr, fielen die Nikotinkonzentrationen wieder auf die morgendlichen 6.00 bis 8.00 Uhr-Werte ab.

Die in den Punkten 1-3 beschriebene Übereinstimmung ergibt sich aus der passiven Diffusion des Nikotins vom Serum in die Brustmilch und umgekehrt (siehe Seite 114).

Der Vergleich zwischen den in dieser Arbeit zum erstenmal untersuchten Cotininkonzentrationen in der Brustmilch stillender Raucherinnen mit den in der Literatur beschriebenen Serumkonzentrationen ergibt:

- 1) Zwischen dem Zigarettenkonsum von Raucherinnen und den Cotininkonzentrationen im Serum und in der Brustmilch besteht nur ein grober Zusammenhang (RICKERT et al., 1981 und Abbildung 33).
- 2) Der in den Abbildungen 12-16 bzw. 22-24 beschriebene langsame Abfall der Cotininkonzentrationen in der Brustmilch während einer Unterbrechung des Tabakkonsums entspricht den von KYEREMATEN et al., 1982, beschriebenen Absinken der Cotininkonzentrationen im Serum.

IV. Vergleich der Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen in der Vor- und Nachmilch von stillenden Raucherinnen

Die in dieser Arbeit untersuchten Milchproben waren prinzipiell Vormilchproben.

In der Brustmilch ändert sich während dem Stillen die Konzentration von exogenen Substanzen, wenn:

1. Die während dem Stillen stattfindende Änderung der chemischen Zusammensetzung der Brustmilch einen Einfluß auf die Konzentrationen der betreffenden Substanzen hat.
2. Die Halbwertszeit einer Substanz in der Brustmilch, und die Stilldauer in der gleichen Größenordnung liegen.

Zu 1. Die Änderung der chemischen Zusammensetzung der Brustmilch von der Vor- zur Nachmilch unterliegt individuellen Schwankungen; zwischen Vor- und Nachmilch lassen sich jedoch folgende Unterschiede feststellen:

- a) In der Nachmilch ist der Fettgehalt ca. 4-5 mal größer als in der Vormilch (HALL et al., 1975, WILSON et al., 1980).

b) Von der Vor- zur Nachmilch steigt der pH-Wert der Brustmilch um 0.2-0.3 Einheiten an (HALL et al., 1975).

Zu 2. Die durchschnittliche Dauer der Stillmahlzeiten liegt bei 20 min. Die Halbwertszeit des Nikotins in der Brustmilch betrug bei 9 untersuchten Raucherinnen ca. 90 Minuten, während die Cotininkonzentrationen über einen Zeitraum von 4 Stunden konstant blieben.

Anhand von 10 Raucherinnen, die von allen Stillmahlzeiten einer 24h-Periode zusätzlich zu den Vormilchproben auch Nachmilchproben sammelten, sollte untersucht werden, ob die Änderung der chemischen Zusammensetzung in der Brustmilch und die Dauer der Stillmahlzeiten, einen Einfluß auf die Nikotin- bzw. Cotininkonzentration in der Vor- bzw. Nachmilch haben. Insgesamt wurden von den 10 Raucherinnen 65 Vor- und Nachmilchpaare gesammelt.

Betrachtet man die Nikotinkonzentrationsunterschiede in diesen 65 untersuchten Paaren, so stellt man fest:

Von der Vormilch zur Nachmilch blieben die Nikotinkonzentrationen nicht konstant: Bei den einzelnen Raucherinnen veränderten sich während einer 24h-Periode die Nach/Vormilch-Konzentrationsverhältnisse: die Nikotinkonzentrationen waren in der der Vormilch größer als in der Nachmilch, und umgekehrt. Jedoch waren die Unterschiede der Nikotinkonzentrationen zwischen Vor- und Nachmilch so gering, daß zur Messung der Nikotinbelastung gestillter Säuglinge die Messung der Nikotinkonzentration in der Vormilch ausreichte. Der Mittelwert der Nachmilch/Vormilch-Nikotinkonzentrationsverhältnisse aller untersuchten 65 Vormilch/-Nachmilchpaare betrug 0.90 ± 0.33 .

Die Cotininkonzentrationen in den Vormilch- und Nachmilchproben waren praktisch gleich: Das mittlere Nachmilch/Vormilch-Konzentrationsverhältnis der untersuchten 65 Vormilch/Nachmilchpaare betrug 0.96 ± 0.07 . Das heißt: auch für die Beurteilung der

Cotininbelastung der gestillten Säuglinge, ist die Messung der Cotininkonzentration in der Vormilch ausreichend.

V. Vergleich der Brustmilch- und der Urinausscheidung von Nikotin bzw. Cotinin bei einer stillenden Raucherin

Die Urinausscheidung des basischen Nikotins ist abhängig vom pH-Wert des Urins (BECKETT et al., 1971, FEYERABEND et al., 1978, MATSUKURA et al., 1979): Oberhalb eines Urin-pH von 7.5 ist die Urinausscheidung von Nikotin vernachlässigbar, unterhalb eines Urin-pH von 6.8 wird die Nikotinausscheidung vom Urin-pH unabhängig (MATSUKURA et al., 1979).

Unter vergleichbaren Bedingungen, d.h. bei einem Urin-pH < 6.8 ist die Nikotinausscheidung mit dem 24h-Sammelurin ein Maß für die pro Tag aufgenommene Nikotinmenge (MATSUKURA et al., 1979, FEYERABEND et al., 1982).

Die Cotininausscheidung mit dem Urin ist, aufgrund der geringeren Basizität von Cotinin, vom Urin-pH unabhängig. HILL et al., 1978, MATSUKURA et al., 1979 und WILCOX et al., 1979 konnten zeigen daß die Cotininausscheidungen vom Urinvolumen abhängig sind und ein Maß für die von den Raucher(-innen) aufgenommenen Nikotinmengen darstellen.

In dieser Arbeit wurden am Beispiel einer Raucherin (E.S.) während einer 24h-Periode die Brustmilchausscheidungen von Nikotin bzw. Cotinin mit den Urinausscheidungen verglichen. Die Urinausscheidung der Raucherin (1.6 l/24h) und die vom Säugling (8 Wochen alt) getrunkene Milchmenge (630 ml/24h) lagen im Normalbereich. Der Urin-pH der Raucherin schwankte während der 24h zwischen 5.7 - 6.4, d.h. die Nikotinausscheidung war vom Urin-pH unabhängig.

Die Raucherin rauchte 29 Zigaretten/24h, ihre Urinausscheidung von Nikotin (1.4 mg/24h) bzw. Cotinin (2.6 mg/24h) entsprach den in der Literatur angegebenen Werten (HILL et al., 1978, WILCOX et al., 1979 und FEYERABEND et al., 1982). Die Brustmilchausscheidung betrug in diesem Zeitraum für Nikotin 22 ug und für Cotinin 106 ug, d.h. die Brustmilchausscheidungen betrugen nur Bruchteile der Urinausscheidungen: Nikotin = 1,5%; Cotinin = 3,9%.

Bezogen auf die von der Raucherin aufgenommene Nikotinmenge (ca. 29 mg/24h) betrug die Nikotinausscheidung mit der Brustmilch ca. 1⁰/∞ und mit dem Urin ca. 5%. Die Ausscheidung des Metaboliten Cotinin betrug, bezogen auf die aufgenommene Nikotinmenge, mit der Brustmilch ca. 0,4% und mit dem Urin ca. 9%.

Diese Werte zeigen, daß bei stillenden Raucherinnen die Nikotin- und Cotininausscheidungen mit der Brustmilch, sowohl im Vergleich zur aufgenommenen Nikotinmenge, als auch im Vergleich zur Urinausscheidung keine Rolle spielen.

Von der untersuchten Raucherin wurden ca. 5% der aufgenommenen Nikotindosis mit dem Urin ausgeschieden. Genauere Clearanceuntersuchungen von BENOWITZ et al., 1982, ergaben bei 14 untersuchten Rauchern für Nikotin eine Gesamtclearance von 1292 ± 293 ml/min. Die nichtrenale, metabolische Clearance betrug dabei 1098 ± 279 ml/min und die renale Clearance bei angesäuertem Urin 203 ± 58 ml/min. Der Anteil der renalen Clearance an der Gesamtclearance schwankte zwischen 7,5% - 25%.

Die große Gesamtclearancerate von Nikotin erklärt die geringe Halbwertszeit von Nikotin, und ermöglicht starken Rauchern (40-60 Zig/d) während eines Tages mit dem Zigarettenrauch die

letale Nikotindosis von 1 mg/kg Körpergewicht aufzunehmen, ohne dabei akute Vergiftungserscheinungen zu zeigen.

VI. Nikotin- bzw. Cotininbelastung von Säuglingen, deren Mütter während der Stillperiode rauchen

Ziel des abschließenden Kapitels dieser Arbeit war es, die Nikotin- bzw. Cotininbelastung der gestillten Säuglinge genauer zu untersuchen, um somit die Frage zu klären, ob stillende Raucherinnen ihre Säuglinge beim Stillen mit Nikotin "vergiften" können oder nicht.

Als Parameter der Belastung wurden in zwei Versuchsreihen die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum und Urin von Säuglingen gemessen, die während der Stillperiode die Brustmilch ihrer rauchenden Mütter trinken mußten.

Der Vergleich der Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Serum von 8 Säuglingen (ca. 2 Stunden nach einer Stillmahlzeit) mit den Konzentrationen im Serum der Mütter (zum Zeitpunkt der Stillmahlzeiten) ergab:

1. Die Nikotinkonzentrationen im Serum der Mütter waren 10 - 50 Mal größer als im Serum der Säuglinge. Dabei lagen die Nikotinkonzentrationen im Serum der Säuglinge zwischen 0.2 - 1.6 ng/ml und somit, mit einer Ausnahme (Säugling A.B.), knapp oberhalb der GLC-Nachweisgrenze von 0.2 ng/ml.
2. Die Cotininkonzentrationen im Serum der Mütter waren 3 - 22 Mal größer als im Serum der gestillten Säuglinge (siehe Kapitel 3.7.1).

Da unter vergleichbaren Bedingungen, d.h. pH-Wert ≤ 6.8 , die Urinausscheidungen von Nikotin bzw. Cotinin ein Maß für die Nikotin- bzw. Cotininbelastungen eines Organismus sind, wurden von 4 männlichen Säuglingen während einer 24h-Periode die Urinausscheidungen von Nikotin bzw. Cotinin untersucht. Die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Urin der 4 Säuglinge sind in der Tabelle 22 den Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen gegenübergestellt, die in dieser Arbeit im Urin der Raucherin E.S. gemessen wurden, und die in der Literatur für die Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Urin von Raucher(-innen) angegeben werden.

Tabelle 22: Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen im Urin von Raucher(-innen)

Nikotin ng/ml	Cotinin ng/ml	Versuchsbedingungen Probandenzahl. Zahl der Zig. Meßmethode	Autor
47-1640	-	20 Probanden, 15-60 Zig/d, GLC-Methode	Goldfarb 1976
0.6-2.9 mg/24h bei Urinvolumen 430-1800 ng/ml	1.27-8 mg/24h von 1.4 l/24h: 860-5570 ng/ml	5 Probanden, 15-43 Zig/d, RIA-Methode	Hill 1978
40-120		11 Probanden, 3 Zig, RIA-Methode	Matsukura 1979
-	2-6 mg/d bei 1.4 l/24h Urinvolumen: 1443-4329 ng/ml	30 Probanden, 1-40 Zig/d RIA-Methode	Matsukura 1979
400-1360	907-1240	29 Probanden, 3-45 Zig/d GLC-Methode	Wilcox 1979
7	-	26 Nichtraucher, die passivem Mitrauchen <u>nicht</u> exponiert waren	Feyerabend 1982

Nikotin ng/ml	Cotinin ng/ml	Versuchsbedingungen Probandenzahl. Zahl der Zig. Meßmethode	Autor
21	-	30 Nichtraucher, die passivem Mitrauchen exponiert waren	"
392-1508	-	30 Raucher GLC-Methode	"
355-2050	1200-2000	1 Probandin 29 Zig/d GLC-Methode	Eigene Meßung
0.4-3.4	15- 87	4 gestillte Säug- linge von stillenden Raucherinnen GLC-Methode	Eigene Meßung

Der Vergleich zwischen gemessenen Werten und den in der Literatur angegebenen, ergibt folgendes:

1. Die Nikotinkonzentrationen im Urin der gestillten Säuglinge schwankten zwischen 0.4 - 3.4 ng/ml. Während der Versuche wurde in Gegenwart der Säuglinge nicht geraucht, um ein passives Mitrauchen der Säuglinge möglichst auszuschließen. Somit lagen die Nikotinkonzentrationen im Urin der gestillten Säuglinge unterhalb der Konzentrationen, die FEYER-ABEND et al., 1982, im Urin von Nichtrauchern messen konnten.
2. Die Cotininkonzentrationen im Urin der gestillten Säuglinge betrugen ca. 1/60 der Cotininkonzentrationen, die im Urin von Rauchern(-innen) gemessen werden.
3. Die im Urin der Raucherin E.S. gemessenen Nikotin- bzw. Cotininkonzentrationen entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten, so daß die Urinausscheidungen der Säuglinge mit den Ausscheidungen dieser Raucherin verglichen werden können. Die von den Säuglingen mit dem Urin ausgeschiedenen

Nikotindosen lagen im Bereich von 2-11 ng/kg. Bei der Raucherin lagen die ausgeschiedenen Nikotindosen im Bereich von 236-2624 ng/kg. Somit war die Nikotinausscheidung der Stillenden 100-200 Mal größer als die der gestillten Säuglinge. Die von den Säuglingen mit dem Urin ausgeschiedenen Cotinindosen lagen im Bereich von 56-328 ng/kg. Die von der Raucherin ausgeschiedenen Cotinindosen lagen im Bereich von 933-2581 ng/kg. Die Cotininausscheidung der Stillenden war somit 8-20 Mal größer als die der gestillten Säuglinge.

Sowohl beim Vergleich der Serumkonzentrationen als auch bei den Urinausscheidungen fällt auf, daß zwischen Raucher(-innen) und gestillten Säuglingen die Konzentrationsunterschiede im Falle des Cotinins geringer sind als im Falle des Nikotins. Dies hat zwei Gründe:

1. Die Säuglinge trinken mit der Brustmilch Cotinin. Die genaue Resorptionsquote von Cotinin ist nicht bekannt. Versuche von BECKETT et al., 1972, zeigten jedoch, daß Cotinin im Magen-Darmtrakt resorbiert wird. So wurden bei oraler Cotiningabe 20% der applizierten Dosis wieder mit dem Urin ausgeschieden.
2. Mit der Brustmilch zugeführtes Nikotin wird im Magen-Darmtrakt resorbiert (in unbekanntem Ausmaß) und anschließend bei der ersten Leberpassage metabolisiert (first-pass Effekt). Das genaue Ausmaß dieses first-pass Effekts ist nicht bekannt. Es gibt jedoch mehrere Hinweise dafür, daß die Bioverfügbarkeit von oral appliziertem Nikotin sowohl gegenüber dem mit der Lunge aufgenommenen als auch i.v.-applizierten Nikotin herabgesetzt ist. Die wichtigsten Hinweise sind in der Tabelle 23 zusammengefaßt. Die Punkte 1, 2 und 4 weisen dabei auf die Bedeutung des first-pass Effekts hin, während bei Punkt 3 zusätzlich noch eine unvollständige Resorption des Nikotins eine Rolle spielen kann.

Tabelle 23: Hinweise für geringe Bioverfügbarkeit von Nikotin
bei oraler Applikation

- 1) Nikotindosis, die für Hunde bei i.v.-Gabe lethal ist, ist bei Applikation der gleichen Dosis in Mesenterialvenen nicht lethal (LAUTERBACH, 1876).
- 2) Für Mäuse beträgt die LD_{50} von Nikotin bei i.v.-Gabe: 0.6 mg/kg Körpergewicht. Bei intraperitonealer Gabe: 14 mg/kg Körpergewicht (STAHLHANDSKE, 1970).
- 3) Eine Nikotinkonzentration von 40 ng/ml wird im Serum beim Rauchen einer Zigarette (Nikotingehalt 1.2 mg/Zig) erreicht. Bei oraler Nikotinapplikation ist zum Erreichen der gleichen Konzentration eine Nikotindosis von 28 mg notwendig (RUSSELL et al., 1978).
- 4) Einem Probanden werden 2 mg Nikotin oral, rektal bzw. i.v. gegeben. Von der zugeführten Dosis werden mit dem Urin, unter vergleichbaren pH-Bedingungen, je nach Applikationsart folgende Anteile wieder als Nikotin ausgeschieden:

oral	10 %
rektal	30 %
i.v.	30 %

(BECKETT et al., 1971, JENNER et al., 1973).

Ein Vergleich der Nikotin- bzw. Cotininbelastung von Rauchern (-innen) und gestillten Säuglingen ist nicht nur mit Hilfe der Serumkonzentrationen und Urinausscheidungen von Nikotin- bzw. Cotinin, sondern noch anhand der mit dem Zigarettenrauch bzw. der Brustmilch zugeführten Nikotin- bzw. Cotinindosen möglich:

1. In den 334 untersuchten Milchproben wurden Nikotinkonzentrationen zwischen 0.5 - 120 ng/ml bzw. Cotininkonzentrationen

nen zwischen 14 - 395 ng/ml gemessen. Für diese Konzentrationsbereiche ergeben sich für einen Säugling, der ein Körpergewicht von 4 kg hat, und 150 ml Milch trinkt, pro Stillmahlzeit folgende Nikotin- bzw. Cotinindosen:

Nikotinkonzentration in der Brustmilch (ng/ml)		Milchmenge (ml)	Nikotinindosis (ug/kg Körpergewicht)	
minimal	maximal		minimal	maximal
0.5	120	150	0.019	4.5

Cotininkonzentration in der Brustmilch (ng/ml)		Milchmenge (ml)	Cotinindosis (ug/kg Körpergewicht)	
minimal	maximal		minimal	maximal
14	395	150	0.52	14.8

2. Eine Raucherin (55 kg Körpergewicht) nimmt beim Rauchen einer Zigarette (1 Zig entspricht ca. 1 mg Nikotin) eine Nikotinindosis von 18 ug/kg auf.

Für die dem Säugling zugeführten Nikotindosen ergeben sich somit zwischen minimaler und maximaler Dosis Unterschiede mit einem Faktor von 240. Für die Cotinindosen beträgt der Faktor ca. 30. Die maximale Nikotinindosis, die dem Säugling pro Stillmahlzeit zugeführt wird, entspricht dabei einer Dosis, die eine Raucherin nach dem Rauchen von 1/4 ihrer Zigarette aufgenommen hat. Beim Vergleich dieser Dosen muß die unterschiedliche Applikation und Resorption des Nikotins beim Zigarettenrauchen und Trinken nikotinhaltiger Milch berücksichtigt werden:

1. Nikotin wird in der Lunge rasch resorbiert. Der Verlauf der Nikotinkonzentrationen im Serum einer Raucherin während und nach dem Rauchen einer Zigarette (siehe Abb. 40) entspricht

dem Konzentrationsverlauf bei einer i.v.-Applikation von Nikotin. Durch Vergleich der absoluten Nikotinkonzentrationen und Nikotinkonzentrationsverläufe beim Rauchen und der i.v.-Gabe von Nikotin konnten ROSENBERG et al., 1980 und BENOWITZ et al., 1982, zeigen, daß Raucher(-innen) pro Zigarette ca. 1 mg Nikotin aufnehmen.

2. In der Tabelle 23 wurde bereits gezeigt, daß die Bioverfügbarkeit von oral appliziertem Nikotin gegenüber dem über die Lungen aufgenommenen bzw. i.v.-gegebenen herabgesetzt ist.

D.h., daß die Belastung eines Organismus bei oraler Nikotinapplikation geringer ist, als beim Aufnehmen der gleichen Dosis über die Lungen.

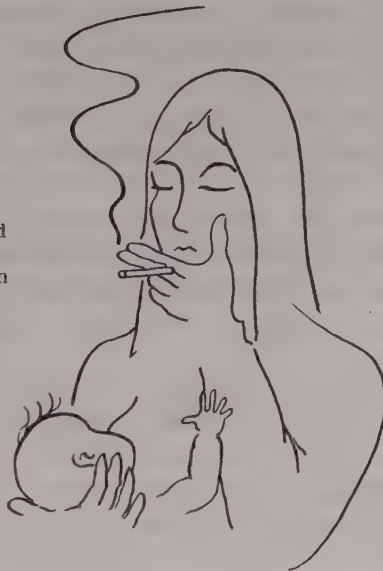
Ein direkter Vergleich der Nikotinbelastungen von Rauchern (-innen) und den von Raucherinnen gestillten Säuglingen ist anhand der Raucherin E.S. und ihrem Säugling möglich. Die Abb. 43 zeigt die von der Raucherin E.S. und ihrem Säugling aufgenommenen bzw. ausgeschiedenen Nikotindosen (Einzelwerte siehe die Tab. 11, 12 und 18). Entscheidend für die unterschiedlichen Nikotinbelastungen von Mutter und Kind sind:

1. Infolge der großen Gesamtclearancerate von Nikotin, werden von der Raucherin nur ca. 1 ‰ der von ihr aufgenommenen Nikotindosis mit der Brustmilch wieder ausgeschieden. Selbst unter der Annahme, daß in der Brustmilch der Raucherin zu jeder Stillmahlzeit eine maximale Nikotinkonzentration von 120 ng/ml vorgelegen, und der Säugling fünfmal jeweils 150 ml Milch getrunken hätte, wären dies nur 3 ‰ der aufgenommenen Dosis gewesen.
2. Bezogen auf das Körpergewicht betrugen während der 24 h die Nikotinaufnahme bzw. Nikotinausscheidung des Säuglings 1,3% bzw. 0,5% der mütterlichen Werte.

Mutter: scheidet mit
der Brustmilch 22 $\mu\text{g}/\text{d}$
Nikotin aus. Dies ent-
spricht einer Dosis von
2 $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{h}$.

Dies bedeutet für den

Säugling: eine aufge-
nommene Nikotindosis
von 218 $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{h}$.



Mutter: raucht 29 Zig/d,
d.h. nimmt ca. 29 mg
Nikotin pro Tag auf.
Dies entspricht einer
Dosis von 16 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{h}$.



Urinausscheidungen



Säugling:
4.1 $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{h}$ Nikotin

Mutter:
777 $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{h}$ Nikotin

Abbildung 43: Vergleich zwischen den Nikotinbelastungen einer stillenden
Raucherin (Beispiel E.S.) und ihres gestillten Säuglings
während einer 24h-Periode.

Zusammenfassend ergibt sich aus dem Vergleich der errechneten und gemessenen Nikotinbelastungen von Rauchern(-innen) und den gestillten Säuglingen, daß die Belastung der Säuglinge nur einen Bruchteil der der Raucher(-innen) darstellt.

Zur Beantwortung der Frage, ob stillende Raucherinnen ihre Säuglinge mit Nikotin vergiften können, werden in der Tabelle 24 die Nikotinbelastungen eines Säuglings (4 kg Körpergewicht) verglichen, die sich für diesen beim Trinken von 150 ml Brustmilch, beim Schlucken von Zigarettentteilen oder passivem Mitrauchen ergeben.

Tabelle 24: Vergleich der Nikotinbelastung eines Säuglings (4 kg), der die Milch einer stillenden Raucherin trinkt, Zigarettentteile schluckt, bzw. passiv mitraucht.

Art der Nikotinzufuhr	Nikotinmenge	Nikotindosis
150 ml Milch getrunken, deren Nikotinkonzentration 120 ng/ml beträgt	18 ug	4.5 ug/kg
Schlucken von 1/3 einer Zigarette (beginnende Zeichen einer Nikotinvergiftung)	4000 ug	1000 ug/kg
1 Stunde passives Mitrauchen	60 ug/m ³ Luft → 4 ug/h	1 ug/kg h

Bei der Berechnung dieser zugeführten Nikotindosen wurde von folgenden Daten ausgegangen:

1. Mit der Brustmilch zugeführte Nikotindosis

Wie bereits ausgerechnet, wird einem 4 kg schweren Säugling eine Nikotindosis von 4,5 ug/kg pro Stillmahlzeit zugeführt,

wenn er 150 ml Milch trinkt und diese die maximal gemessene Nikotinkonzentration von 120 ng/ml enthält.

2. Mit Zigarettentteilen zugeführte Nikotindosis

Aus der Pädiatrie ist bekannt, daß bei Säuglingen die Anzeichen einer Nikotinvergiftung (Tachykardie, Schwitzen usw.) auftreten, wenn sie mindestens 1/3 einer Zigarette geschluckt haben. Der Nikotinanteil am Trockengewicht einer Zigarette (ca. 1 g) beträgt 1-2%, so daß 1/3 einer Zigarette eine Nikotinmenge von ca. 4 mg entspricht. Diese Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht, bei der die Zeichen einer Nikotinvergiftung erst beginnen aufzutreten, ist ein weiterer Hinweis für die schlechte Bioverfügbarkeit von oral appliziertem Nikotin: eine Dosis von 1 mg/kg i.v. gegeben, entspräche der lethalen Dosis.

3. Durch passives Mitrauchen zugeführte Nikotindosis

Werden in einem Raum (38,2 m³ Volumen) in einem Zeitraum von 15 min 5 Zigaretten geraucht, so hat die Raumluft dieses Raumes über einen Zeitraum von ca. 1 h eine Nikotinkonzentration von 60 ng/m³ (HARKE et al., 1972). Bei einem Atemminutenvolumen von 1 l atmet ein Säugling somit pro Stunde 4 µg Nikotin ein.

Die Tabelle 23 zeigt, daß ein Säugling, der 150 ml Milch von einer stillenden Raucherin mit der maximal gemessenen Nikotinkonzentration von 120 ng/ml trinkt, eine Nikotindosis zugeführt bekommt, die ca. 200 Mal kleiner ist als die Dosis, die notwendig ist, um bei einem Säugling die Anzeichen einer Nikotinvergiftung auszulösen.

Es ist somit nicht möglich, daß beim Stillen ein Säugling durch die Milch seiner rauchenden Mutter mit Nikotin vergiftet wird.

Obwohl die den Säuglingen beim Stillen zugeführten Cotinindosen größer als die entsprechenden Nikotindosen sind (siehe Tabelle

S. 144), ist eine Beeinträchtigung des Säuglings durch Cotinin nicht wahrscheinlich, da die pharmakodynamische Wirkung des Cotinins nur ca. 1 ⁰/oo der des Nikotins beträgt (CLARK et al., 1965).

Die Tabelle 24 zeigt, daß für Säuglinge von rauchenden Müttern (Vätern), die Nikotinbelastung durch passives Mitrauchen einen größeren Stellenwert haben kann, als durch das Trinken nikotin-haltiger Milch. So werden dem Säugling bei einer Stillmahlzeit und beim einstündigen passiven Mitrauchen vergleichbare Niko-tindosen zugeführt (siehe Punkt 1 und 3, Tabelle 24). Infolge der geringeren Bioverfügbarkeit des oral zugeführten Nikotins, ist bei gleicher Dosis (1 ug/kg) die Nikotinbelastung des Säug-lings beim passiven Mitrauchen größer.

Es ist allgemein bekannt, daß das Rauchen von Schwangeren sowohl auf die fetale Entwicklung als auch auf die spätere Entwicklung der Säuglinge negative Auswirkungen hat. Für einen Teil dieser Auswirkungen wird dem Nikotin eine pathogenetische Bedeutung zugeschrieben (Übersicht siehe HUCH et al., 1982). Über negative Auswirkungen des Rauchens auf die Entwicklung der Säuglinge, speziell während der Stillperiode ist relativ wenig bekannt. Ein Grund liegt darin, daß die Frauen, die während der Stillperiode rauchen, bereits während der Schwan-gerschaft geraucht haben, so daß eine Zuordnung von negativen Einwirkungen speziell zur Stillperiode schwer möglich ist.

Die bisherigen klinischen Studien über den Einfluß des Rauchens während der Stillperiode auf die Entwicklung der Säuglinge ergaben folgendes:

1. Für die Behauptung, daß bei stillenden Raucherinnen für die gestillten Säuglinge die Gefahr einer Nikotinvergiftung besteht (siehe Diskussion S. 112), findet sich keine fundierte klinische Studie. Die einzige Veröffentlichung, in der der Fall einer Nikotinvergiftung beschrieben wird, stammt aus dem Jahre 1934 (Bisdom).

2. TAYLOR et al., 1982, untersuchten, welche Faktoren bei gestillten Säuglingen das Auftreten von Erkrankungen des Respirationstraktes sowie des Gastrointestinaltraktes begünstigen. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, daß das Rauchen der stillenden Mütter für das Auftreten von Krankheiten des Respirationstraktes der Kinder einen wichtigen Faktor darstellt, jedoch nicht für das Auftreten für Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes! Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den Studien von HARLAP et al., 1974, und RANTAKALLIO, 1978. In diesen Studien wurde zwischen gestillten und nicht gestillten Säuglingen nicht unterschieden.
3. Die Studien von MEYER, 1979, WHICHELOW et al., 1979 und YEUNG et al, 1981, ergaben, daß bei Raucherinnen sowohl die Zahl der Stillenden insgesamt als auch die Dauer der Stillperioden erniedrigt ist. BLAKE et al., 1973, und FERRY et al., 1974, konnten dies auch in Tierversuchen nachweisen, wobei FERRY et al. zeigen konnten, daß dem Nikotin durch eine Erniedrigung der Prolaktinspiegel für die Beeinträchtigung der Stillfähigkeit eine ursächliche Bedeutung zukommt.

Abschließend folgt aus den Ergebnissen dieser Arbeit und den bisherigen klinischen Studien, daß durch die Schadstoffe Nikotin und Cotinin in der Brustmilch stillender Raucherinnen keine direkte Beeinträchtigung der Säuglinge vorliegt. Eine Schädigung der Säuglinge durch andere Substanzen des Zigarettenrauchs in der Brustmilch ist damit jedoch nicht ausgeschlossen und müßte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Literatur

- Ansell, C.; Moore, A.; Barrie, H.: Electrolyte and pH-changes in Human Milk. Pediat. Res. 11, pp.1177-1179, 1977.
- Arena, J.M.: Contamination of the ideal food. Nutrition Today, 5(4), pp.2, 1970.
- Armitage, A.K.; Dollery, C.T.; George, C.F.; Houseman, T.H.; Lewis, P.J.; Turner, D.M.: Absorption and metabolism of nicotine from cigarettes. Br. Med. J., 4, pp.313-316, 1975.
- Aston, H.; Stepney, R.; Thompson, J.W.: The self-titration by cigarette smokers. Br. Med. J., 2, pp.357-360, 1979.
- Beckett, A.H.; Triggs, E.J.: Determination of Nicotine and its Metabolite, Cotinine, in Urine by Gas Chromatography. Nature, 211, pp.1415-1417, 1966.
- Beckett, A.H.; Gorrod, J.W.; Jenner, P.: The analysis of nicotine-1'-N-oxide in urine in the presence of nicotine and cotinine, and its application to the study of in vivo nicotine metabolism in man. J. Pharm. Pharmac., Suppl.23, 55S-61S, 1971.
- Beckett, A.H.; Gorrod, J.W.; Jenner, P.: A possible relation between pK_a and lipid solubility and the amounts excreted in urine of some tobacco alkaloids given to man. J. Pharm. Pharmac., 24, pp.115-120, 1972.
- Beilstein, H23, 11
- Benowitz, N.L.; Peyton Jacob III; Jones, R.T.; Rosenberg, J.: Interindividual Variability in the Metabolism and Cardiovascular Effects of Nicotine in Man. J. Pharmacol. Exp. Ther., 221, pp.368-372, 1982.
- Benowitz, N.L.; Kuyt, F.; Peyton Jacob III: Circadian blood nicotine concentrations during cigarette smoking. Clin. Pharmacol. Ther. 32, pp.758-764, 1982.
- Blake, C.A.; Norman, R.L.; Scaramuzzi, R.J.; Sawyer, C.H.: Inhibition of the proestrous surge of prolactin in the rat by nicotine. Endocrinology, 92, pp.1334-1338, 1973.
- Bisdom, C.J.W.: Alcohol and nicotine poisoning in infants. Maandsch. Kindergeneesk., 6, pp.332-341, 1932.

- Burrows, I.E.; Corp, P.J.; Jackson, G.C.; Page, B.F.: The Determination of Nicotine in Human Blood by Gas-liquid Chromatography. Analyst, 96, pp.81-84, 1971.
- Clark, M.S.G.; Rand, M.J.; Vanov, S.: Comparison of pharmacological activity of nicotine and related alkaloids occurring in cigarette smoke. Arch. Int. Pharmacodyn., 156, pp.363-379, 1965.
- Dow, J.; Hall, K.: Cappillary-column combined gas chromatography - mass spectrometry method for the estimation of nicotine by selective ion monitoring. J. of Chromatography, 153, pp. 521-525, 1978.
- Dumas, C.; Badré, R.; Viala, A.; Cano, J.P., Guillerme, R.: Microméthode de détermination de la nicotine et de la cotinine dans le sang et l'urine par chromatographie en phase gazeuse. Résultats obtenus chez divers fumeurs. European J. of Toxicology, 8, 5, pp.280-286, 1975
- Emanuel, W.: Über das Vorkommen von Nikotin in der Frauenmilch nach Zigarettengenuß. Z. Kinderheilkd., 52, pp.41-46, 1931.
- Falkman, S.E; Burrows, I.E.; Lundgren, R.A.; Page, B.F.J.: A Modified Procedure for the Determination of Nicotine in Blood. Analyst, 100, pp.99-104, 1975.
- Ferry, J.D.; McLean, B.K.; Nikitovitch-Winer, M.B.: Tobacco-smoke inhalation delays suckling-induced prolactin release in the rat. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 147, pp.110-113, 1974.
- Ferguson, B.B.; Wilson, D.J.; Schaffner, W.: Determination of Nicotine Concentrations in Human Milk. Am. J. Dis. Child, 130, pp.837-839, 1976.
- Feyerabend, C.; Russell, M.A.H.: Improved gas-chromatographic method and microextraction technique for the measurement of nicotine in biological fluids. J. Pharm. Pharmacol., 21, pp. 73-76, 1979.
- Feyerabend, C.; Russell, M.A.H.: Rapid Gas-Liquid Chromatographic Determination of Cotinine in Biological Fluids. Analyst, Vol. 105, pp.908-1001, 1980.
- Feyerabend, C.; Russell, M.A.H.: Assay of nicotine in biological materials. Sources of contamination and their elimination. J. Pharm. Pharmacol., 32, pp.178-181, 1980.
- Feyerabend, C.; Highbottam, T.; Russell, M.A.H.: Nicotine concentrations in urine and saliva of smokers and non-smokers. Br. Med. J., 284, pp.1002-1004, 1982.

- Goodman and Gillman: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Sixth Edition. Macmillan Publishing, 1980.
- Gorrod, J.W.; Jenner, P.: The Metabolism of Tobacco Alkaloids. Essays in Toxicology, Vol.6, pp.35-78, 1975.
- Gritz, E.R.; Baer-Weiss, V.; Benowitz, N.L.; Van Vunakis, H.; Jarvik, M.E.: Plasma nicotine and cotinine concentrations in habitual smokeless tobacco users. Clin. Pharmacol. Ther., 30, 2, pp.201-209, 1981.
- Gruenke, L.D.; Beelen, T.C.; Cymerman, Craig, J.; Petrakis, N.L.: The Determination of Nicotine in Biological Fluids at Picogram Levels by Selected Ion Recording. Analytical Biochemistry, 94, pp.411-416, 1979.
- Hall, B.: Changing composition of Human Milk and Early Development of an appetite control. Lancet, April 5, pp.779-781, 1975.
- Hamosh, M.; Simon, M.R.; Hamosh, P.: Effect of Nicotine on the Development of Fetal and Suckling Rats. Biol. Neonate., 35, pp.290-297, 1979.
- Harke, H.P.; Baars, A.; Frahm, B.; Peters, H.; Schulz Ch.: Zum Problem des Passivrauchens. Int. Arch. Arbeits-med., 29, pp.323-339, 1972.
- Harlap, S.; Davies, A.M.: Infant Admissions to Hospital and maternal smoking. Lancet, March 30, pp.529-532, 1974.
- Harrison, V.c.; Plat, G.: Significance of milk pH in Newborn Infants, Br. Med. J., 4, pp.515-518, 1972.
- Hatcher, R.A.; Chosby, H.: The elimination of nicotine in the milk. J. Pharmacol. Ther., 32, pp.1-6, 1927.
- Hengen, N.; Hengen, M.: Gas-liquid Chromatographic Determination of Nicotine and Cotinine in Plasma. Clin. Chem., 24/1, pp.50-53, 1978.
- Hill, P.; Marquardt, H.: Plasma and urine changes after smoking different brands of cigarettes. Clin. Pharmacol. Ther., 27, pp.652-658, 1978.
- Hill, P.; Wynder, E.L.: Nicotine and cotinine in breast fluid. Cancer Letters, 6, pp.251-254, 1979.
- Huch, A.; Danko, J.; Huch, R.: Smoking and Pregnancy. Journ. of Perinatal Medicine, 10, pp.55-57, 1982.
- Isaac, P.F.; Rand, M.J.: Cigarette Smoking and Plasma Levels of Nicotine, Nature, 236, pp.308, 1972.

- Jenner, P.; Garrod, J.W.; Becket, A.H.: The Absorption of Nicotine-1'-N-oxide and its Reduction in the Gastro-Intestinal Tract in Man. Xenobiotica, 3, 6, pp.341-349, 1973.
- Kyerematen, G.A.; Damiano, M.D.; Dvordnik, B.H.; Vesell, E.S.: Smoking-induced changes in nicotine disposition: Application of a new HPLC assay for nicotine and its metabolites. Clin. Pharmacol. Ther. 32, 6, pp. 769-780. 1982.
- Latröp, H.: Das Stillbuch. Köselverlag, München, 1981.
- Lauterbach, B.F.: On a new function of liver. Phil. med. Times, 7, pp.387-394, 1876.
- Langone, J.; Giika, H.B.; van Vunakis, H.: Nicotine and its Metabolites. Radioimmuno assay for Nicotine and Cotinine. Biochemistry, 12, pp.5025-5030, 1973.
- Langone, J.; van Vunakis, H.: Quantitation cotinine in sera of smokers. Res. Com. in Chem. Path. and Pharmacol., 10, pp.21-28, 1975.
- Martin, C.D.; Martin, C.: Suckling Frequency and Amplitude in newborns as a function of maternal drinking and smoking.
- Matsukura, S.; Sakamoto, N.; Takahashi, K.; Manugama, H.; Muranaka, H.: Effect of pH and urine flow on urinary nicotine excretion after smoking cigarettes. Clin. Pharmacol. Ther., 25, 5, pp.459-554, 1978.
- Matsukura, S.; Sakamoto, N.; Seino, Y.; Tamada, T.; Matsuyama, H.; Muranaka, H.: Cotinine excretion and daily cigarette smoking in habituated smokers. Clin. Pharmacol. Ther., 25, 5, pp.555-561, 1978.
- Meyer, M.B.: Breastfeeding and Smoking. Lancet, 1, pp.975, 1979.
- Oldendorf, W.H.: Lipid Solubility and Drug Penetration of the Blood Brain Barrier. Proc. of Soc. for exp. Biol. and Med., 147, pp.813-816, 1974.
- Perlman, H.H.; Dannenberg, A.M.; Sukaloff, N.: The excretion of nicotine in breast milk and urine from cigarette smoking. JAMA, 120, pp.1003-1009, 1942.
- Petrakis, N.; Gruenke, L.D.; Beelen, T.C.; Catoguoli, N.; Cymerman, C.J.: Nicotine in Breast Fluid of Nonlactating Women. Science, 199, pp.303-305, 1978.
- Peyton Jacob III; Wilson, M.; Benowitz, N.L.: Improved Gas Chromatographic Method for the Determination of Nicotine and Cotinine in Biological Fluids. J. of Chromatography, 222, pp.61-70, 1981.
- Platzler, A.; Lew, Ch.; Stewart, D.: Pharmaka in der Muttermilch. Tempo Medical, 20, pp.23-34, 1982.

- Rantakallio, P.: Relationship of Maternal Smoking to Morbidity and Mortality of the Child up to the age of Five. Acta Paediatr. Scand., 67, pp.621-631, 1978.
- Rickert, W.S.; Robinson, J.C.: Estimating the hazards of "less hazardous" cigarettes II. J. Toxicol. Environ. Health, 7, pp.391-403, 1981.
- Rosenberg, J.; Benowitz, N.L.; Peyton Jacob III, Wilson, M.: Disposition kinetics and effects of intravenous nicotine. Clin. Pharmacol. Ther., 28, pp.517-524, 1980.
- Russell, M.A.H.; Wilson, C.; Patel, U.A.; Feyerabend, C.; Cole, P.V.: Plasma Nicotine levels after Smoking Cigarettes with High, Medium and Low Nicotine Yields. Br. Med. J., 2, pp.414-416, 1975.
- Russell, M.A.H.; Feyerabend, C.: Cigarette Smoking: A Dependence on High-Nicotine Boli. Drug Metabolism Reviews, 8(1), pp.29-57, 1978.
- Russell, M.A.H.; Jarvis, M.; Iyer, R.; Feyerabend, C.: Relation of nicotine yield of cigarettes to blood nicotine concentration in smokers. Br. Med. J., 280, pp.972-976, 1980.
- Schievelbein, H.; Grundke, K.: Gas-chromatographische Methode zur Bestimmung von Nikotin in Blut und Geweben. Z. Anal. Chem., 237, pp.1-8, 1968.
- Schmeltz, I.; Hoffmann, D.; Wynder, E.L.: The Influence of Tobacco smoke on indoor atmospheres. Preventive Medicine, 4, pp.66-82, 1975.
- Stålhandske, T.: Effect of Increased Liver Metabolism of Nicotine on its Uptake, Elimination and Toxicity in Mice. Acta physiol. Scand., 80, pp.222-234, 1970.
- Taylor, B.; Golding, J.; Wadsworth, J.; Butler, N.: Breast-feeding, Bronchitis and Admissions for Lower-Respiratory Illness and Gastroenteritis During the first five years. The Lancet, May 29, pp.1227-1229, 1982.
- Thompson, W.B.: Nicotine in breast milk. Am. J. Obstet. Gynecol., 26, pp.662-667, 1933.
- Watson, I.D.: Rapid analysis of nicotine and cotinine in the urine of smokers by isocratic high-performance liquid chromatography. J. of chromatography 143, pp.203-206, 1977.
- Whichelow, M.J.; King, B.E.: Breast feeding and smoking. Arch. of Dis. in childh., 54, pp.240-245, 1979.

- Wilcox, R.G.; Hughes, J.; Roland, J.: Verification of smoking history in patients after infarction using urinary nicotine and cotinine measurements. Br. Med. J., 2, pp. 1026-1028, 1979.\$
- Wilson, J.T. et al.: Drug Excretion Human Breast Milk. Clin. Pharmacokinetics, 5, pp. 1-66, 1980.
- Yamamoto, I.: Nicotinoids as insecticides. Advan. Pest. Control. Res. 6, pp. 231-260, 1966.
- Yeung, D.L.; Pennell, M.D.; Leung, M.; Hall, J.: Effects of maternal cigarette smoking during pregnancy on birthsize, growth of infants and infant feeding practices. Nutrition Reports international, 29.1.1981.

Herrn Prof. Dr. Nau möchte ich hiermit für seine Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt den stillenden Raucherinnen und ihren Säuglingen, ohne deren Mitarbeit diese Arbeit nicht hätte ausgeführt werden können.

L e b e n s l a u f

geboren: am 15. Februar 1950 als Sohn des Diplomphysikers Dr. W. Luck und seiner Frau Marianne Luck, geb. Dieterich.

Schul-
ausbildung: 1956 - 1960 Besuch der Volksschule in Tübingen
1960 - 1968 Besuch des Gymnasiums in Tübingen
Juni 1968 Abitur

Universitäts-
ausbildung: WS 1968/69 - SS 1975 Chemiestudium an der
Universität Tübingen und der TU Berlin
Mai 1975 Abschluß des Chemiestudiums mit
Bestehen der Diplomprüfung.
WS 1975/76 - SS 1981 Medizinstudium an der
FU Berlin
August 1981 Approbation

April 1979 - April 1983 Doktorarbeit im Institut
für Toxikologie und Embryonalpharmakologie
der FU Berlin, Arbeitsgruppe Prof. Nau.

Seit 16.11.1981 Assistenzarzt im Zentrallabor
des Krankenhauses am Urban, Berlin-Kreuz-
berg.

Juli 1983 - Oktober 1983 wissenschaftlicher
Angestellter im Institut für Toxikologie und
Embryonalpharmakologie.

Seit 1.2.84 Assistenzarzt in der Universitäts-
kinderklinik, Kaiserin Auguste Viktoria Haus.

